



UNIVERSIDAD DE LA CORUÑA

**Síntesis de heterociclos fusionados mediante
la isomerización térmica de piridinas y pirimidinas
con grupos amino y vinilo en disposición orto**

**Isabel Mainelo Castro
A Coruña, Junio 1999**

Universidade da Coruña

Facultade de Ciencias

Departamento de Química Fundamental e Industrial

17

**Síntesis de heterociclos fusionados mediante
la isomerización térmica de piridinas y pirimidinas
con grupos amino y vinilo en disposición *orto***

Memoria que para optar al Grado de Doctora en Química por la Universidade da Coruña
presenta Isabel Muínelo Castro, en A Coruña, Junio 1999.

**SÍNTESIS DE HETEROCICLOS FUSIONADOS MEDIANTE LA
ISOMERIZACIÓN TÉRMICA DE PIRIDINAS Y PIRIMIDINAS CON
GRUPOS AMINO Y VINILO EN DISPOSICIÓN *ORTO***

Memoria que para optar al Grado de Doctora en Química presenta
ISABEL MUINELO CASTRO

Vsdo. en A Coruña, 7 de Junio de 1999



Fdo. José M^a Quintela López
Director del Departamento de Química Fundamental e Industrial



UNIVERSIDADE DA CORUÑA

DEPARTAMENTO QUÍMICA
FUNDAMENTAL E INDUSTRIAL

Facultad Ciencias
Campus da Zapateira, s/n
15071 A Coruña
Teléfono 34 - 81 - 16 70 00
Fax 34 - 81 - 16 70 65

D. JOSÉ M^a QUINTELA LOPEZ, Profesor Titular de Química Orgánica y D. VICENTE OJEA CAO, Profesor Titular Interino de Química Orgánica de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña.

CERTIFICAN:

Que la memoria titulada "Síntesis de heterociclos fusionados mediante la isomerización térmica de piridinas y pirimidinas con grupos amino y vinilo en disposición *orto*", que para optar al Grado de Doctora en Química presenta Dña. Isabel Muinelo Castro, ha sido realizada bajo su dirección, en los laboratorios del Departamento de Química Fundamental e Industrial de la Universidade da Coruña.

Y para que así conste, expiden el presente certificado en A Coruña a cuatro de Junio de mil novecientos noventa y nueve.



Fdo. D. José M^a Quintela López



Fdo. D. Vicente Ojea Cao

A mi familia y a todos mis seres queridos

Mi más sincero agradecimiento...

A D. José M^a Quintela López y D. Vicente Ojea Cao, directores de este trabajo de Tesis, por permitirme formar parte de su equipo de investigación, por sus consejos científicos, dedicación, amabilidad, cordialidad, comprensión, ayuda y ánimo que a lo largo de la realización de este trabajo han mostrado en todo momento, contribuyendo de forma desinteresada a que esta memoria sea una realidad.

A todos los profesores de la Facultade de Ciencias de la Universidade da Coruña y de la Universidade de Santiago de Compostela por las enseñanzas que de ellos he recibido durante toda mi carrera.

A Lili, Rosa, Susana, Chus, Carmen y Águeda por los consejos y ayuda que en todo momento me han ofrecido, pero sobre todo por el compañerismo y la amistad que me han brindado durante todos estos años.

A Noemí, Paloma, Guillín, Tania, Natalia y al resto de mis compañeros de laboratorio por el ambiente tan agradable creado a lo largo de estos años.

A mis padres y mi hermano porque sin ellos no hubiera llegado hasta aquí.

A César por su amor, paciencia y comprensión.

A mis amigos, sin excepción, porque lo son de verdad.

A los Servicios Xerais de Apoio á Investigación de la Universidade da Coruña por la realización de los espectros y análisis.

A los Drs. Miguel Maestro Saavedra y José Mahía Saavedra por su colaboración en la determinación de la estructura cristalina de monocristal.

A la CICYT y a la Xunta de Galicia, por la financiación de los proyectos de investigación (SAF970184, XUGA10308B95 y XUGA10306A98) en los cuales se integra este trabajo de Tesis.

ABREVIATURAS UTILIZADAS

AIBN	α,α' -azoisobutironitrilo
Anal.	análisis elemental
ax	axial
c	cuadruplete
calc.	calculado
CCF	cromatografía en capa fina
col.	colaboradores
COSY	espectroscopía de correlación homonuclear (Homonuclear Correlation Spectroscopy)
d	doblete
dd	doble doblete
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DMAD	dimetil acetilenodicarboxilato
DMF	dimetilformamida
DMSO	dimetilsulfóxido
ebull.	ebullición
ec	ecuatorial
EM	espectrometría de masas
enc.	encontrado
FAB	bombardeo por átomos rápidos (Fast Atom Bombardment)
g	gramo
h	hora
Hz	hercio (Hertz)
IE	Impacto Electrónico
IR	espectroscopía de infrarrojo
<i>J</i>	constante de acoplamiento (RMN)
m	multiplete
min	minutos
mL	mililitros
m/z	relación masa/carga
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida

II

pf.	punto de fusión
Ph	fenilo (Ph enyl)
Pi	pirimidina
PPA	ácido polifosfórico (p oliphosphoric a cid)
Py	piridina (Py ridin)
RMN	espectroscopía de resonancia m agnética n uclear
s	singlete
sa	singlete ancho
t	triplete
t.a.	temperatura ambiente
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
THF	tetrahidrofurano
CH-CORR	correlación bidimensional heteronuclear carbono-protón

ÍNDICE

<i>Abreviaturas</i>	<i>I</i>
<i>Índice.</i>	<i>III</i>
<i>Lista de esquemas</i>	<i>VII</i>
<i>Lista de figuras</i>	<i>XI</i>
<i>Lista de tablas</i>	<i>XIII</i>
 1. Introducción teórica: El "efecto <i>terc-amino</i>".	3
1.1. Interacciones del sustituyente en la posición <i>orto</i> con el nitrógeno terciario.	4
1.2. Interacción del sustituyente insaturado en posición <i>orto</i> con el grupo α -metileno al nitrógeno terciario.	6
1.2.1. Mecanismo general.	6
1.2.2. Ciclaciones en que intervienen grupos -NO, -NO ₂ , -N=N, -N=C o -NSO ₂ como sustituyentes insaturados en la posición <i>orto</i>	6
1.2.3. Ciclaciones en las que intervienen dobles enlaces carbono-carbono como sustituyentes en la posición <i>orto</i>	10
1.2.3.1. Formación de ciclos de cinco miembros.	10
1.2.3.2. Formación de ciclos de seis miembros.	16
1.2.3.3. Aspectos regio y estereoselectivos en la formación de ciclos de seis miembros.	18
1.2.3.4. Formación de compuestos tetra- y pentacíclicos.	22
1.2.4. Ciclaciones en las que intervienen grupos C=O y C=S.	24
1.3. El "efecto <i>terc-amino</i> " en sistemas heterocíclicos.	28
 2. Objetivo del trabajo	35
 3. Discusión de los resultados	41
3.1. Síntesis de 1,8-naftiridinas fusionadas.	41
3.1.1. Obtención de la 2-cloro-3-formilpiridina.	42
3.1.2. Obtención de las 2-amino-3-vinilpiridinas.	44
3.1.3. Isomerización térmica de las 2-amino-3-vinilpiridinas.	49
3.2. Síntesis de derivados del ácido nalidíxico.	54
3.3. Síntesis de 1,6-naftiridinas fusionadas.	64

3.3.1. Preparación de la 4-bromo-3-formilpiridina.	64
3.3.2. Obtención de las 4-dialquilamino-3-vinilpiridinas.	65
3.3.3. Isomerización térmica de 4-amino-3-vinilpiridinas.	68
3.4. Síntesis de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas mediante isomerización térmica de 6-amino-5-viniluracilos.	76
3.4.1. Obtención del 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo.	77
3.4.2. Preparación de los 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos.	78
3.4.3. Isomerización térmica de los 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos.	82
3.5. Síntesis de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas mediante isomerización térmica de 4-amino-5-vinilpiridinas.	85
3.5.1. Obtención de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina.	86
3.5.2. Preparación de las 4-amino-5-vinil-2,6-dimetoxipirimidinas.	87
3.5.3. Isomerización térmica de 4-amino-5-vinilpirimidinas.	93
4. Parte experimental	105
4.1. Preparación de 1,8-naftiridinas fusionadas.	106
4.1.1. Preparación de la 2-cloro-3-formilpiridina (112).	106
4.1.2. Preparación de 2-amino-3-formilpiridinas.	107
4.1.3. Preparación de 2-amino-3-vinilpiridinas.	110
4.1.4. Isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas.	114
4.1.5. Aproximación a la síntesis de quinolonas tricíclicas.	118
Oxidación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (114b).	118
Bromación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (114b).	119
Descarboxilación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (114b).	120
Bromación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (137).	121
Deshidrogenación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (137).	122
Oxidación del 2,3,4,4a-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (139).	123
Bromación del 2,3,4,4a-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (139).	124
4.2. Preparación de 1,6-naftiridinas.	125
4.2.1. Preparación de la 4-bromo-3-formilpiridina (113).	125

4.2.2. Preparación de 4-amino-3-formilpiridinas.	126
4.2.3. Preparación de 4-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas.	129
4.2.4. Isomerización térmica de 4-amino-3-vinilpiridinas.	132
4.3. Preparación de uracilos fusionados.	137
4.3.1. Obtención del 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo (<i>117</i>).	137
4.3.2. Preparación de los 6-amino-5-formil-1,3-dimetiluracilos.	137
4.3.3. Preparación de 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos.	140
4.3.4. Isomerización térmica de los 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos.	142
4.4. Preparación de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas.	145
4.4.1. Preparación de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina (<i>116</i>).	145
4.4.2. Preparación de 4-amino-5-formil-2,6-dimetoxipirimidinas y 4-arilamino-5-formil-2,6-dimetoxipirimidinas.	145
4.4.3. Preparación de 4-amino-5-vinil-2,6-dimetoxipirimidinas.	149
4.4.4. Preparación de compuestos heterocíclicos que contienen el sistema pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina mediante isomerización térmica de 4-amino-5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxipirimidinas.	154
4.4.5. Oxidación de compuestos heterocíclicos que contienen el sistema pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidina.	158
4.4.6. Obtención de los triazanaftalenos <i>180</i> y <i>181</i>	160
5. Conclusiones	165
6. Espectros	169
7. Apéndice	285

LISTA DE ESQUEMAS

1. Introducción

1.1	Mecanismo de formación del benzimidazol 3 en la acetilación de la <i>o</i> -aminodimetilanilina.	4
1.2	Formación de benzimidazoles policíclicos.	4
1.3	Descomposición térmica de <i>o</i> -sulfonilazidas.	5
1.4	Formación de 1-alkilindoles por isomerización de 2-vinil- <i>N,N</i> -dialquilanilinas .	5
1.5	Mecanismo general para la interacción a través de grupos α -metileno.	6
1.6	Interacción entre el grupo <i>terc</i> -amino y grupos nitro o nitroso.	7
1.7	Interacción entre el grupo <i>terc</i> -amino y el grupo azometino.	7
1.8	Interacción entre el grupo <i>terc</i> -amino y el grupo azo.	8
1.9	Interacción entre grupos <i>terc</i> -amino y grupos amino o acilamino.	8
1.10	Interacción entre el grupo <i>terc</i> -amino y el grupo sulfonilamino.	9
1.11	Mecanismo propuesto para la formación de pirrolizinas a partir de dialquilaminas y DMDA.	11
1.12	Mecanismo propuesto para la formación regio y estereoselectiva de benzo[<i>b</i>]tieno[2,3- <i>b</i>]pirrolizinas.	13
1.13	Isomerización térmica de 2-vinil- <i>N,N</i> -dialquilanilinas 47a-e	14
1.14	Isomerización térmica de 2-(1-pirrolidinil)-1,4-naftoquinonas 50	15
1.15	Obtención de pirrolizinas mediante reacción de enaminas con DMDA.	16
1.16	Mecanismo propuesto para la formación de quinolinas por isomerización térmica de 2-vinil- <i>N,N</i> -dialquilanilinas.	17
1.17	Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil- <i>N,N</i> -dialquilanilinas 58a-g (I).	19
1.18	Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil- <i>N,N</i> -dialquilanilinas 58a-g (II).	20
1.19	Formación de compuestos tetra y pentacíclicos por isomerización térmica de 2-vinil- <i>N,N</i> -dialquilanilinas 68	22
1.20	Formación de compuestos tetracíclicos por isomerización de los aductos de Michael 72a-d y 73a	23
1.21	Interacción entre grupos carbonilo y <i>terc</i> -amino.	24
1.22	Formación de benzoxacinas por ozonización del ácido aminobenzoico.	24
1.23	Formación de benzoxacinas 87a,b y 88 por isomerización térmica de 2-trifluoroacetil- <i>N,N</i> -dialquilaminoanilinas 85	25

1.24	Formación de nafto[1,2- <i>d</i>][1,3]oxacinas 90 y 91 por isomerización térmica de dialquilamino-2-trifluoroacetilnaftalenos.	26
1.25	Formación de benzotiazinas por isomerización térmica de compuestos tiocarbonílicos.	27
1.26	Formación de tiazinas por isomerización térmica de análogos vinílicos de tioamida.	27
1.27	Aplicación del "efecto <i>terc</i> -amino" a compuestos heteroaromáticos.	28
1.28	Síntesis de nuevos uracilos mediante aplicación del "efecto <i>terc</i> -amino".	29
1.29	Mecanismo de la isomerización térmica de 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas.	30
1.30	Mecanismo de la isomerización térmica de 2-alquilarilamino derivados.	31
 2. Objetivo del trabajo		
2.1	Formación de naftiridinas y piridopirimidinas mediante el "efecto <i>terc</i> -amino"	35
2.2	Nuevos sistemas heterotricíclicos del tipo "quinolona".	36
2.3	Precursores comerciales y sistemas <i>orto</i> -cloro-formilo para la obtención de heterociclos fusionados.	38
 3. Discusión de los resultados		
3.1	Isomerización térmica de 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas persustituidas.	41
3.2	Esquema retrosintético para la obtención de 2-amino-3-vinilpiridinas.	42
3.3	Preparación del éster metílico 122	42
3.4	Obtención de la 2-cloro-3-formilpiridina (112).	43
3.5	Procedimiento general para la preparación de los sustratos de la isomerización térmica.	44
3.6	Preparación de 2-amino-3-formilpiridinas.	44
3.7	Preparación de 2-amino-3-vinilpiridinas.	46
3.8	Mecanismo de la introducción del grupo vinilo en la posición 3 del anillo de piridina	47
3.9	Obtención de los vinilderivados 124b-126b	47
3.10	Isomerización térmica de 2-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas 121a-f	49
3.11	Isomerización térmica de las 2-piperidin-3-vinilpiridinas 124b-126b	51
3.12	Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas 121a-f y 124b-126b	53
3.13	Esquema retrosintético para la obtención de derivados del ácido nalidíxico a partir de los compuestos 131	55
3.14	Aproximaciones propuestas para la síntesis de la naftiridona 134	55
3.15	Obtención de 136 mediante bromación de 114b	57

3.16	Descarboxilación del precursor 114b	58
3.17	Deshidrogenación y posterior ataque nucleófilo oxigenado sobre 137	60
3.18	Deshidrogenación del nitrilo 137	60
3.19	Formación de la carboxamida 143	62
3.20	Formación del 8-bromo-2,3,4,4a-tetrahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8] naftiridin-5-carbonitrilo (144).	63
3.21	Esquema retrosintético para la obtención de 1,6-naftiridinas fusionadas.	64
3.22	Obtención de la 4-bromo-3-formilpiridina (113).	64
3.23	Procedimiento general para la preparación de los sustratos de la isomerización térmica.	66
3.24	Isomerización térmica de los compuestos 145a-d	68
3.25	Productos de la isomerización térmica de los compuestos 145e-h	70
3.26	Mecanismo propuesto en la isomerización térmica de las 4-amino-3-vinilpiridinas 145a-d	72
3.27	Mecanismo propuesto en la isomerización térmica de las 4-amino-3-vinilpiridinas 145e-h	73
3.28	Mecanismo propuesto para la isomerización térmica del tiazolidinilderivado 145d	75
3.29	Esquema retrosintético para la obtención de los compuestos 120	77
3.30	Reacción de compuestos del tipo 161 con el complejo 160	77
3.31	Obtención de 117 a partir del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico.	78
3.32	Preparación de los 6-amino-5-formiluracilos 164a-f	78
3.33	Mecanismo propuesto para la formación del uracilo 165	80
3.34	Mecanismo propuesto para la formación del uracilo 159	80
3.35	Mecanismo propuesto para la formación de 120	82
3.36	Mecanismo de isomerización térmica de 6-amino-5-viniluracilos.	83
3.37	Síntesis de pirido[2,3- <i>d</i>]pirimidinas mediante el "efecto <i>terc</i> -amino".	85
3.38	Preparación de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina (116).	87
3.39	Preparación de 4-dialquilamino- y 4-dialquilarilamino-5-formilpirimidinas.	87
3.40	Preparación de 4-dialquilamino- y 4-dialquilarilamino-5-vinilpirimidinas.	89
3.41	Preparación de la 5-(2-ciano-2-etoxicarbonil)-4-tetrahidroquinolinilpirimidina (178).	90
3.42	Condensación de 175c con malonato de dimetilo o dibenzoilmetano.	91
3.43	Condensación de 175a,c con metilfosfonatos.	93
3.44	Isomerización térmica de 4-dialquilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas.	93
3.45	Isomerización térmica de 4-dialquilarilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas.	95
3.46	Isomerización térmica de 4-(2,3-dihidro-2-metilindolo)-5-vinilpirimidina (+/-)- 177b	96

3.47	Isomerización térmica de 4-tetrahydro-5-(2-ciano-2-etoxicarbonilvinil)pirimidina (178).	96
3.48	Mecanismo de la isomerización térmica de las 4-dialquilamino-5-vinilpirimidinas 176a-d.	97
3.49	Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de los 2-alquilarilaminoderivados 177a-c.	98
3.50	Regioselectividad observada en la isomerización térmica de 4-alquilarilaminas-5-vinilpirimidinas.	100
3.51	Mecanismo propuesto para la obtención de 180, 181 y 184.	101
3.52	Forma resonante de 182b,c.	102

LISTA DE FIGURAS

1.1	Tipos de interacción entre los grupos dialquilamino y el sustituyente insaturado en la posición <i>orto</i> en el "efecto <i>terc-amino</i> ".	3
1.2	Pirrolizinas obtenidas en la reacción de pirrolidinilenaminas con DMDA.	11
3.1	RMN de ^1H de la 3-formil-2-piperidinpiridina (123b).	46
3.2	RMN de ^1H de la 3-(2,2-dicianovinil)-2-piperidinpiridina (121b).	49
3.3	Espectro de RMN de ^1H obtenido para 114b	51
3.4	Espectro de RMN de ^{13}C obtenido para 114b	52
3.5	Estructuras del ácido nalidíxico y de algunos de sus derivados.	54
3.6	Estructura determinada para el cristal del naftiridin-5-carbonitrilo 4a,5- <i>cis</i> - 137	59
3.7	Estructura del 8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1 <i>H</i> -pirido[1,2- <i>a</i>][1,8] naftiridin-5-carbonitrilo (138).	59
3.8	Espectro de RMN de ^1H obtenido para 139	61
3.9	Espectro de RMN de ^{13}C obtenido para 139	61
3.10	Espectro de RMN de ^1H de la carboxamida 143	62
3.11	Espectro de RMN de ^1H de 144	63
3.12	Espectro de RMN de ^1H obtenido para 146b	67
3.13	Espectro de RMN de ^1H obtenido para 145b	67
3.14	Espectro de RMN de ^1H obtenido para 115b	68
3.15	Posibles productos de la isomerización térmica de 145d	69
3.16	Espectros de RMN de ^{13}C de 115g y 148g	71
3.17	Tipos de interacción en el "efecto <i>terc-amino</i> ".	75
3.18	Uracilos con actividad farmacológica.	76
3.19	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 159b	81
3.20	Espectro de RMN de ^1H del compuesto 120b	83
3.21	Ácidos piromidínico y pipemidínico.	85
3.22	Sistema heterotetracíclico tipo 170	86
3.23	Espectro de RMN de ^1H de la 5-formil-2,6-dimetoxi-4-piperidinpirimidina (174b).	88
3.24	Espectro de RMN de ^1H del tetraciclo 180	91
3.25	Espectro de RMN de ^1H del tetraciclo 181	92
3.26	Espectro de RMN de ^1H del triciclo 119b	94
3.27	Artefactos producidos durante la purificación de los compuestos 170a-c	97

LISTA DE TABLAS

1.1	Isomerización del aducto de Michael (<i>E</i>)- 44 en disolventes de distinta polaridad.	14
1.2	Rendimientos (%) obtenidos en la isomerización de las 2-vinil-N,N-dialquilanilinas 58a-g .	21
3.1	Condiciones de reacción y rendimientos obtenidos en la preparación de las 2-amino-3-formilpiridinas 123a-g .	45
3.2	Desplazamientos químicos observados en el anillo de piridina de los compuestos 123a-g .	45
3.3	Condiciones de reacción y rendimientos obtenidos en las reacciones de condensación de la 3-formil-2-piperidinpiridina (123b).	47
3.4	Desplazamientos químicos del anillo de piridina en las 2-amino-3-vinilpiridinas 121a-g y 124b-126b .	48
3.5	Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas 121a-f .	50
3.6	Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de las 2-piperidin-3-vinilpiridinas 124b-126b .	51
3.7	Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los sustratos de la isomerización térmica.	66
3.8	Tiempos de reacción y rendimientos en la isomerización térmica de 145a-d .	69
3.9	Tiempos de reacción y rendimientos en la isomerización térmica de 145e-h .	70
3.10	Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos 164a-f .	79
3.11	Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos 159a-f .	80
3.12	Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos 120 .	82
3.13	Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos 174a-e y 175a-c .	88
3.14	Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de las naftiridinas 176a-e y 177a-c .	89
3.15	Tiempos de reacción y rendimientos en la olefinación de las formilpirimidinas 175a,c .	93
3.16	Tiempos de reacción y rendimientos en la isomerización térmica de las vinilpiridinas 176a-e .	94
3.17	Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de las 4-alkilamilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas 177a-c .	95

INTRODUCCION

El "efecto *terc-amino*"

Las anilinas terciarias experimentan una serie de reacciones de ciclación caracterizadas por una inesperada reactividad de los grupos dialquilamino en anillos aromáticos que contienen un sustituyente insaturado en la posición *orto*. Para generalizar estas reacciones de ciclación, Meth-Cohn y Suschitzky propusieron en 1972 el término "efecto *terc-amino*" y diferenciaron dos rutas para la formación de heterociclos mediante ese procedimiento.¹ La primera ruta incluye las ciclaciones debidas a la interacción entre el sustituyente insaturado en la posición *orto* y el átomo de nitrógeno (I). La segunda ruta comprende aquellas reacciones que implican al sustituyente insaturado en la posición *orto* y a uno de los grupos α -metileno al átomo de nitrógeno (II). Trabajos realizados por miembros de este grupo de investigación² han conducido a la apertura de una tercera ruta para la formación de heterociclos dentro del "efecto *terc-amino*", ruta que comprende las ciclaciones producidas por la interacción de la posición α del sustituyente insaturado y un grupo β -metino al nitrógeno terciario (III).

Figura 1.1: Tipos de interacción entre los grupos dialquilamino y el sustituyente insaturado en la posición *orto* en el "efecto *terc-amino*".



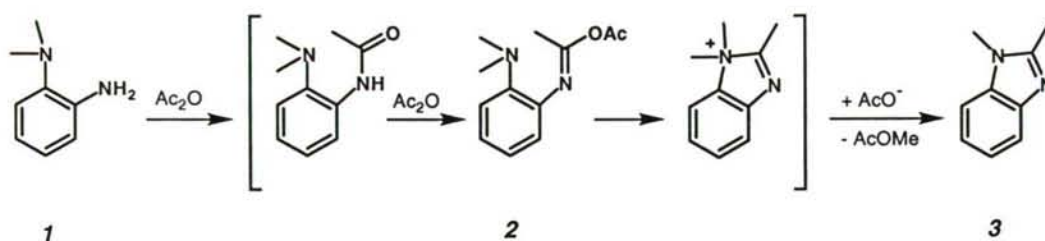
¹ Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1972**, *14*, 211.

² Ojea, V.; Peinador, C.; Vilar, J.; Quintela, J.M. *Synthesis* **1993**, 152.

1.1. Interacciones del sustituyente en la posición *orto* con el nitrógeno terciario

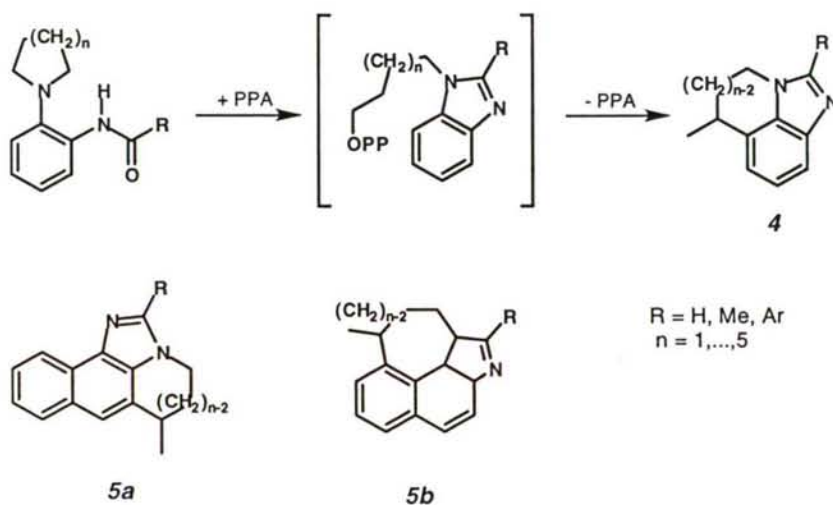
La síntesis de benzimidazoles a partir de *o*-acilamino-dialquilanilinas proporcionó los primeros ejemplos de este tipo de interacción. Así, la primera reacción que se puede incluir bajo el término "efecto *terc-amino*" fue descrita por Pinnow que, al intentar preparar el derivado acetilado de la *o*-aminodimetilanilina **1** mediante reflujo en anhídrido acético, obtuvo únicamente el benzimidazol **3**.³ Meth-Cohn y Suschitzky explican este tipo de reacciones de ciclación mediante la participación de un intermedio del tipo **2**, que contiene un grupo imino que soporta un buen grupo saliente (acetato en este caso).

Esquema 1.1: Mecanismo de formación del benzimidazol **3** en la acetilación de la *o*-aminodimetilanilina.



Con posterioridad, Garner y Suschitzky comprobaron que la utilización de grupos dialquilamino cíclicos y ácido polifosfórico como disolvente permitía la obtención de benzimidazoles **4** o naftimidazoles policíclicos **5 a,b**.⁴

Esquema 1.2: Formación de benzimidazoles policíclicos.

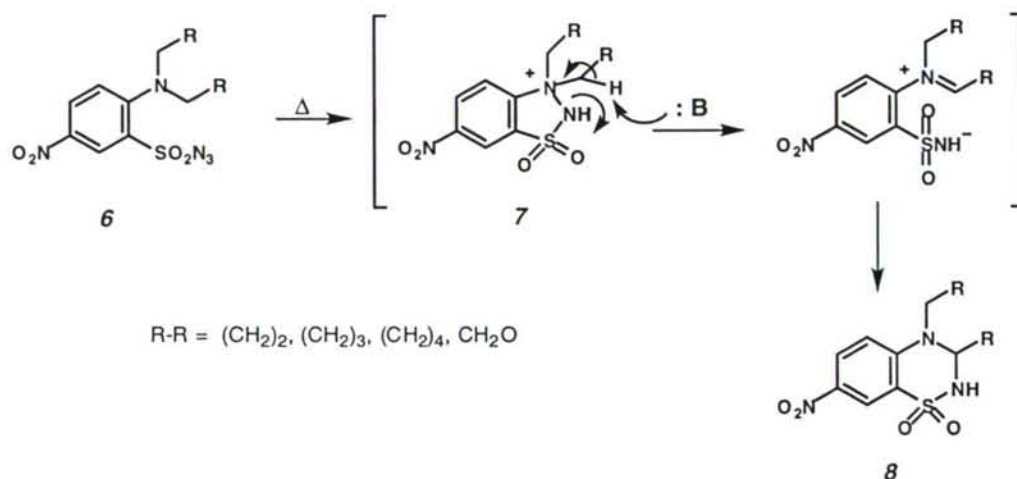


3 Pinnow, J.; Pistor, G. *Ber. Deut. Chem. Ges.* 1894, 27, 602.

4 Garner, R.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc. C* 1966, 1586.

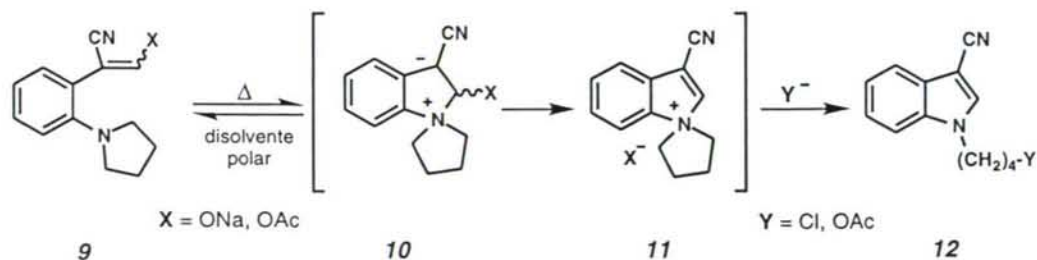
Más recientemente, se ha descrito la formación de benzotiadiazinas **8** por descomposición térmica de sulfonilazidas **6**. Esta transformación transcurre a través de un intermedio tipo espirobenzotiazol **7**, resultante de la interacción entre el nitrógeno del grupo dialquilamino y el del sustituyente insaturado en la posición *orto*.⁵

Esquema 1.3: Descomposición térmica de *o*-sulfonilazidas.



El nitrógeno terciario de las dialquilaminas también puede interactuar con grupos vinilo en las posiciones *orto*. Así, se ha descrito la preparación de diferentes *N*-alquilindoles **12** mediante la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **9** con las posiciones α y β del grupo vinilo ocupadas, respectivamente, por grupos atractores de electrones y buenos grupos salientes (CN y X). Los autores explican esta isomerización como consecuencia de una adición de Michael intramolecular del grupo amino terciario al doble enlace deficiente en carga, originándose un intermedio **10** que, al eliminar el grupo saliente X, evoluciona a un espirocompuesto **11**. El ataque nucleófilo sobre **11** rinde fácilmente el 1-alquilindol **12**.⁶

Esquema 1.4: Formación de 1-alquilindoles por isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas.



⁵ Martin, O.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1974**, 2451.

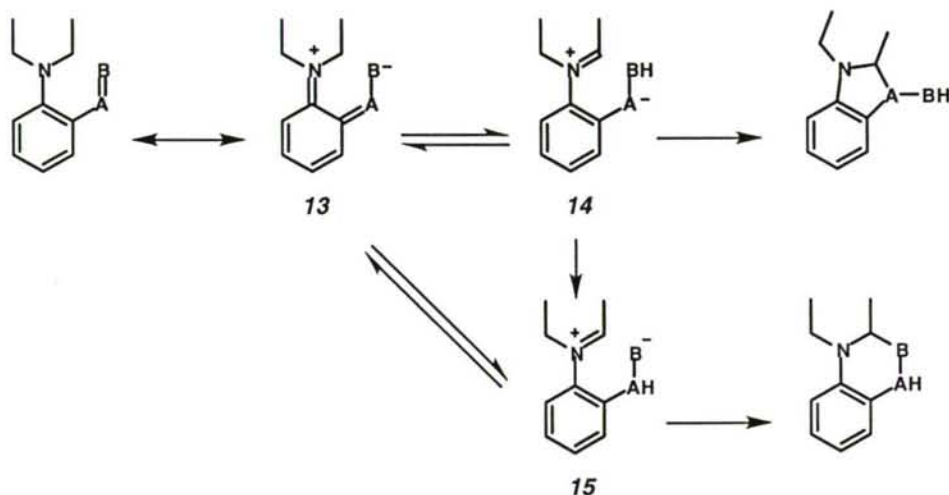
⁶ a) Dijkman, W.C.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Hale, C.G.; Harkema, S.; Van Hummel, G.J. *Tetrahedron Lett.* **1984**, 25, 2025. b) Dijkman, W.C.; Verboom, W.; Egberink, R.J.M.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 3791.

1.2. Interacción del sustituyente insaturado en la posición *orto* con el grupo α -metileno al nitrógeno terciario

1.2.1. Mecanismo general

Meth-Cohn y Suschitzky han propuesto un mecanismo general por el que se pueden interpretar las reacciones que transcurren a través de una interacción entre el grupo α -metileno al nitrógeno terciario y el sustituyente insaturado ubicado en la posición *orto*. La mayor reactividad de los grupos α -metileno al nitrógeno, cuyos átomos de hidrógeno presentan una gran labilidad frente a procesos ácido-base o reordenamientos concertados, se considera consecuencia de la participación de formas resonantes del tipo **13** con el sustituyente $-A=B$ polarizado. Así, la naturaleza de $-A=B$ determina bien la formación de intermedios iónicos del tipo **14**, que evolucionan a la formación de nuevos ciclos de cinco miembros, o bien del tipo **15**, que conducen a sistemas heterocíclicos de seis miembros.

Esquema 1.5: Mecanismo general para la interacción a través de grupos α -metileno.



1.2.2. Ciclaciones en que intervienen grupos $-\text{NO}$, $-\text{NO}_2$, $-\text{N}=\text{N}$, $-\text{N}=\text{C}-$ o $-\text{NSO}_2$ como sustituyentes insaturados en la posición *orto*

La interacción entre los grupos nitroso y *terc*-amino, conocida desde el siglo pasado,⁷ se ha utilizado en la síntesis de benzo-, nafto-, pirido- y quinolinoimidazoles **18** mediante reducción en medio ácido de los *o*-nitroderivados correspondientes **16**.⁸ El calentamiento de los *o*-nitroderivados origina igualmente los productos **18**.⁹ La temperatura requerida para lograr esta isomerización (220-240 °C) se reduce considerablemente en medio ácido, lo que permite, por otra parte, el aislamiento de los intermedios *N*-óxido **17**, difíciles de preparar

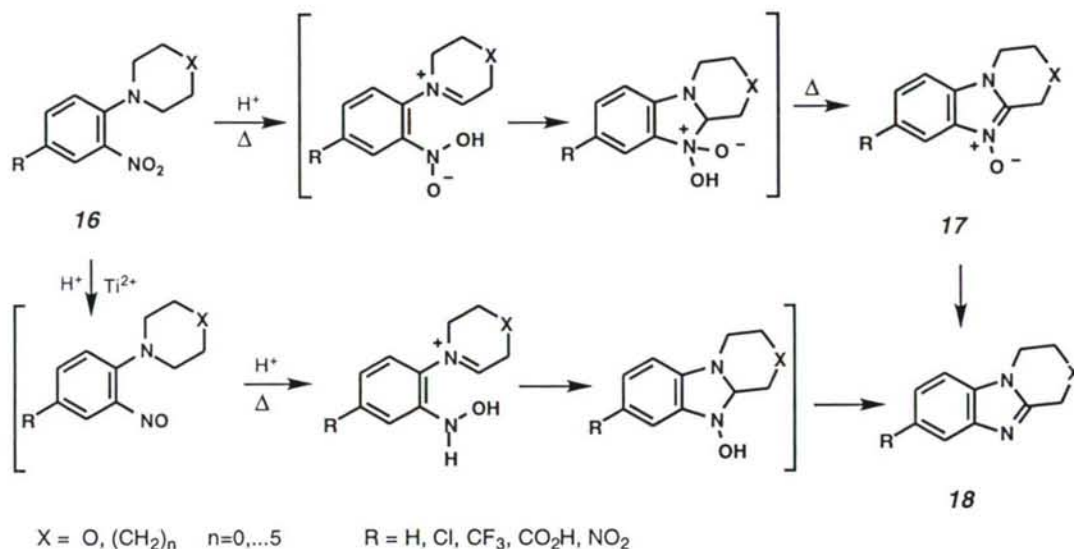
7 Pinnow, J.; Saemann, C. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 2181.

8 a) Lauer, W.M.; Sprung, M.M.; Langkammerer, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1936**, *58*, 225. b) Suschitzky, H.; Sutton, M.E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4581.

9 Suschitzky, H.; Sutton, M.E. *Tetrahedron Lett.* **1967**, 3933.

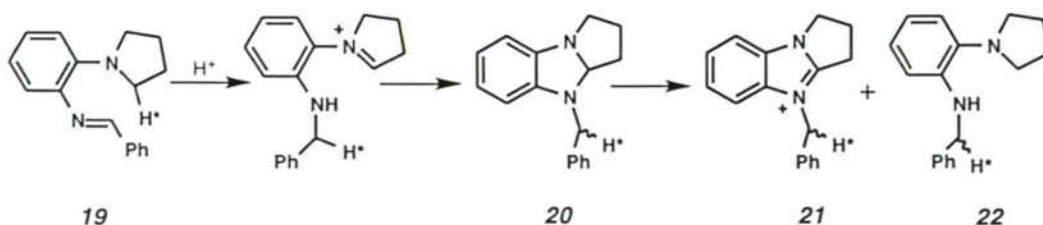
por otros métodos. Esta isomerización también tiene lugar por vía fotoquímica originándose, con buenos rendimientos, los benzimidazoles *N*-óxido **17** a través de un mecanismo diferente.¹⁰ La utilización de ácidos de Lewis como catalizadores da lugar a los benzimidazol derivados **18**.¹¹

Esquema 1.6: Interacción entre el grupo *terc*-amino y grupos nitro o nitroso.



Las anilinas terciarias con un grupo azometino en la posición *orto* **19** se transforman, rápida y cuantitativamente, en sales de benzimidazolio **21** y alquilaminoanilinas **22** (en cantidades equimoleculares) cuando se calientan en medio ácido.¹² En algunos casos, se han aislado como intermedios de reacción los dihidrobenzimidazoles **20**, cuya desproporción origina los productos finales. La utilización de marcaje isotópico en el sustrato y/o disolvente permitió comprobar la intramolecularidad del proceso de transferencia de hidrógeno que tiene lugar durante la formación del intermedio **20**.¹³

Esquema 1.7: Interacción entre el grupo *terc*-amino y el grupo azometino.



10 Schönderg, A.; Schenk, G.O.; Neumüller, O.A. *Preparative Organic Photochemistry*. Springer, Berlín, 1968, pág. 266 y referencias allí citadas.

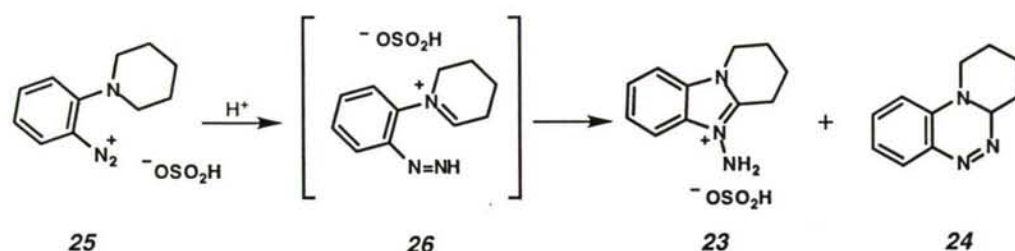
11 Grantham, R.K.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., C*, 1969, 70.

12 Grantham, R.K.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., C*, 1969, 1444.

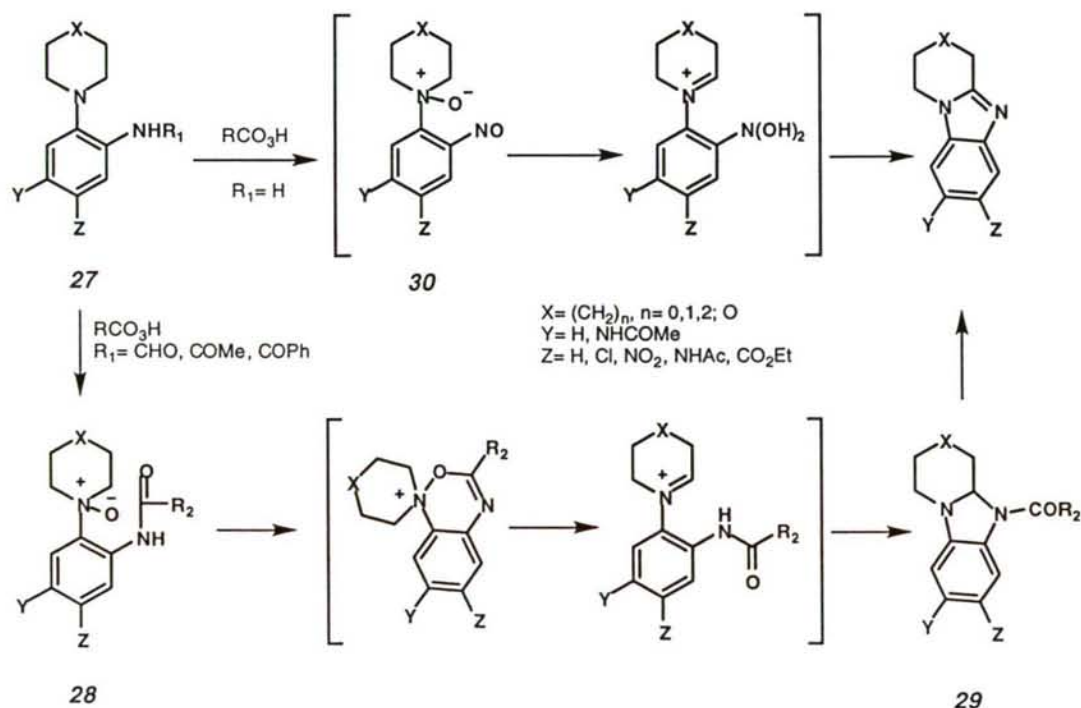
13 Grantham, R.K.; Meth-Cohn, O.; Nagui, M.A. *J. Chem. Soc., C*, 1969, 123.

La interacción de las *terc*-anilinas con grupos diazo en la posición *orto* fue descubierta accidentalmente por Price,¹⁴ cuando observó la formación de complejos de cobalto(IV) y 1-metilbenzimidazol en la descomposición térmica de otros complejos análogos del mismo metal con dimetilamino diazobenceno como ligando. De manera análoga, Meth-Cohn y Suschitzky obtienen el bisulfito de benzimidazolio **23** y la triazina **24** como productos mayoritarios en la descomposición de sulfito de diazonio **25** en medio ácido. La presencia de estos productos de reacción se interpreta como una consecuencia de la participación de intermedios imónicos del tipo **26**.¹⁵ Más recientemente, Kirschke y *col.* han descrito la síntesis de [1,4]oxazino[4,3-*a*]benzimidazoles a partir de otros diazocompuestos.¹⁶

Esquema 1.8: Interacción entre el grupo *terc*-amino y el grupo azo.



Esquema 1.9: Interacción entre grupos *terc*-amino y grupos amino o acilamino.



14 Price, R. *J. Chem. Soc., A* 1967, 521 y 2048.

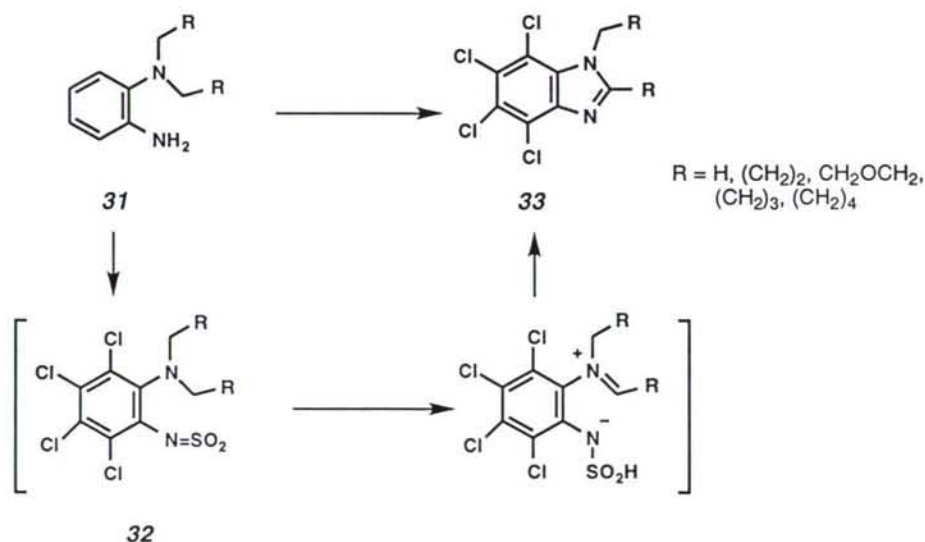
15 Ainsworth, D.P.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc., C* 1968, 923.

16 Kirschke, K.; Möller, A.; Schmitz, E.; Kuban, R.J.; Schulz, B. *Tetrahedron Lett.* 1986, 27, 4281.

Spiegel y Kaufman y, posteriormente, Nair y Adams describieron la obtención de benzimidazoles en la reacción de *o*-amino-*terc*-anilinas (**27**, $R_1 = H$) con perácidos.¹⁷ Meth-Cohn y Suschitzky observaron que la oxidación progresaba más fácilmente sobre *o*-acil-*terc*-anilinas (**27**, $R_1 = CHO, COMe, COPh$), a través de intermedios tipo *N*-óxido **28** y acildihidro benzimidazol **29**. Estos autores, por analogía, explican la oxidación de *o*-amino-*terc*-anilinas mediante la intervención de compuestos tipo *o*-nitroso-*N*-óxido **30**, compuestos que se reorganizan a sales de *N*-óxido y cuya desoxigenación origina finalmente benzimidazoles (de forma similar a la descrita para la isomerización de *o*-nitro-*terc*-anilinas **16** en medio ácido).¹⁸

El tratamiento de 2-amino-*N,N*-dialquilanilinas **31** con cloruro de sulfurilo, como medio de preparación de *N*-sulfonilanilino derivados **32**, dio lugar a la cloración y ciclación de los mismos, originándose los tetraclorobenzimidazoles **33**. El procedimiento es también aplicable a *o*-morfolinaminopiridinas, quinolinas y antracenodionas, que originan imidazoles condensados de manera análoga.¹⁹

Esquema 1.10: Interacción entre el grupo *terc*-amino y el grupo sulfonilamino.



17 a) Spiegel, L.; Kaufman, H. *Ber. Deut. Chem. Ges.* **1908**, *41*, 679. b) Nair, M.D.; Adams, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1961**, *82*, 3518.

18 a) Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 4666. b) Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., C* **1971**, 1356. c) Meth-Cohn, O.; Smalley, R.K.; Suschitzky, H. *J. Chem. Soc.* **1963**, 1666.

19 Martin, J.; Meth-Cohn, O.; Suschitzky, H. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 4495.

1.2.3. Ciclaciones en las que intervienen dobles enlaces carbono-carbono como sustituyentes en la posición *orto*

Aunque en la definición original del "efecto *terc-amino*", propuesta por Meth-Cohn y Suschitzky, el sustituyente insaturado A=B en posición *orto* debía presentar al menos un heteroátomo y el doble enlace central siempre constituía parte de un sistema aromático, trabajos posteriores realizados por Reinhoudt, Verboom y *col.*²⁰ han extendido este tipo de reacciones sobre compuestos con un grupo vinilo como sustituyente insaturado en la posición *orto* y en los que el doble enlace central puede formar parte de un sistema heteroaromático o enamina. Estos resultados suponen un nuevo método de formación de enlaces carbono-carbono por inserción sobre grupos NCH₂ no activados y sin necesidad de su modificación a grupos nitrosoamina o formamidina (tal como proponía la literatura existente).²¹ Además, la utilización de grupos dialquilamino quirales ha permitido a dichos autores la descripción de uno de los pocos procesos existentes de α -alquilación asimétrica o "*auto-reproducción de quiralidad*" en ausencia de auxiliares quirales.²²

1.2.3.1. Formación de ciclos de cinco miembros

Las primeras reacciones de ciclación con un grupo vinilo como sustituyente insaturado en posición *orto* fueron descritas por Reinhoudt y *col.*²³ cuando estudiaban la reactividad de enaminas frente a acetilenos deficientes en carga. Así, estos autores observaron que cuando se hacían reaccionar diversas pirrolidinilenaminas con el dimetil acetilenodicarboxilato (DMDA) en disolventes polares, en lugar de la esperada reacción de ciclación [2+2] seguida de una isomerización a 1,3-dienamina (frecuentemente utilizada en síntesis²⁴) se obtenían pirrolizinas con alto rendimiento.

20 Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Pays-Bas* **1990**, *109*, 311 y referencias allí citadas.

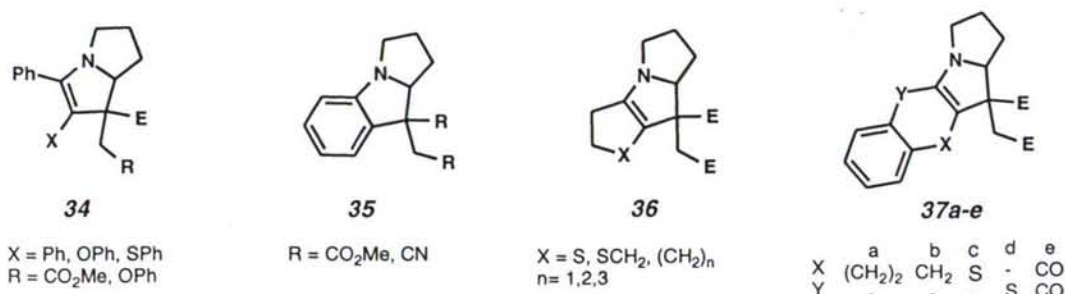
21 a) Seebach, D.; Enders, D. *Angew. Chem.* **1975**, *87*, 1. b) Meyers, A.I.; Edwards, Ph.D.; Rieker, W.F.; Bailey, Th.R. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 3270.

22 a) Seebach, D.; Naef, R. *Helv. Chim. Acta* **1981**, *64*, 2074. b) Seebach, D.; Aeby, J.D.; Naef, R.; Weber, T. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 144. c) Seebach, D.; Fade, A. *Helv. Chim. Acta* **1985**, *68*, 1243.

23 a) Reinhoudt, D.N.; Trompenars, W.P.; Greevers, J. *Tetrahedron Lett.* **1976**, 4777. b) Reinhoudt, D.N.; Greevers, J.; Trompenars, W.P. *Tetrahedron Lett.* **1978**, 1351. c) Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Reinhoudt, D.N. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1982**, 669.

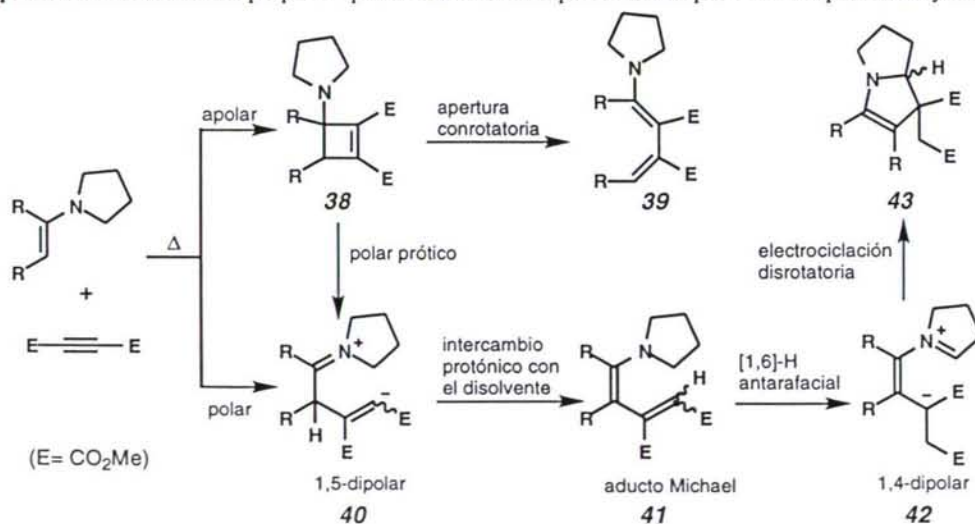
24 a) Kuehe, M.E. "*Enamines: Synthesis, Structure and Reactions*" (A.G. Cook, Ed.). Dekker, New York, p. 313. b) Reinhoudt, D.N. "*Advances in Heterocyclic Chemistry*" (R. Katritzky and A.J. Boulton, Eds.). Academic Press, New York, 1977, Vol. 21, p. 253.

Figura 1.2: Pirrolizinas obtenidas en la reacción de pirrolidinilenaminas con DMDA.²⁵



De esta forma, la obtención de las pirrolizinas **34**; los pirrolo[1,2-*a*]indoles **35**; las tieno[2,3-*b*]-, tiopirano[3,4-*b*]-, ciclopenta[*b*]-, ciclohexa[*b*]- y ciclohepta[*b*]pirrolizinas **36**; las indeno[2,1-*b*]-, benztieno[2,3-*b*]pirrolizinas y el benzo[*g*]pirrolo[1,2-*a*]indol **37a-e** por reacción del DMDA con diferentes enaminas de cetonas cíclicas o alicíclicas se ha racionalizado tal como se representa en el esquema 1.11. Inicialmente la ciclación [2+2] entre la pirrolidinilenamina y el DMDA origina los ciclobutenos **38**. En disolventes apolares, una apertura conrotatoria da lugar a las 1,3-dienaminas **39**, mientras que en disolventes polares la conversión a un intermedio 1,5-dipolar **40**, fuertemente solvatado, es mucho más rápida. La protonación de **40** por el disolvente origina el aducto de Michael (E/Z) **41** que sufre una migración [1,6] antarafacial de hidrógeno para formar un intermedio 1,4-dipolar **42**, cuyo extremo negativo se encuentra estabilizado por la presencia de un grupo atractor de electrones (E = CO₂Me). Finalmente, una electrociclación disrotatoria de este intermedio conduce a la pirrolizina **43**.

Esquema 1.11: Mecanismo propuesto para la formación de pirrolizinas a partir de dialquilaminas y DMDA.



25 a) Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775. b) Reinhoudt, D.N.; Verboom, W.; Trompenars, W.P.; Harkema, S.; Van Hummel, G.J. *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 1341. c) Reinhoudt, D.N.; Verboom, W.; Visser, G.W.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 269.

El tándem de reacciones pericíclicas, con formación de un intermedio 1,5-dipolar que sufre un proceso de electrociclación, representó una nueva vía de formación de pirrolizinas, aunque este principio de reacción contaba con algunos precedentes bibliográficos en la preparación de heterociclos de cinco miembros.²⁶

La participación de los intermedios tipo 3-(1-pirrolidinil)ciclobutano **38** y del aducto de Michael **41** se ha comprobado mediante su aislamiento y caracterización, en algunos casos, o por la detección transitoria de sus señales de absorción características mediante espectroscopia de RMN. El mecanismo de la conversión de los aductos de Michael **41** en las correspondientes pirrolizinas **43** mediante el tándem de reacciones concertadas ha sido concluyentemente demostrado por Reinhoudt y *col.* al estudiar la isomerización de {2-(1-pirrolidinil)benzo[*b*]tien-3-il}-2-butenodioatos **44** (Esquema 1.12).^{25a} Experimentos con marcaje isotópico sobre los compuestos o el disolvente permitieron comprobar la intramolecularidad del proceso de transferencia de hidrógeno, así como su participación en la etapa determinante del proceso: la isomerización de **44**, tetradeuterado en las posiciones α al nitrógeno, originó compuestos con la misma fórmula molecular, mientras que no se observó la incorporación de marcaje cuando el proceso de isomerización se realizó en disolventes deuterados. Además, cuando las condiciones de reacción no permitían el progreso de la isomerización no se observó variación en la posición del marcaje. La mayor velocidad de reacción observada cuando la isomerización se realizó en disolventes polares (Tabla 1.1, pág. 14) también se puede interpretar como una consecuencia de la formación de los intermedios dipolares **45** en la etapa determinante del proceso.

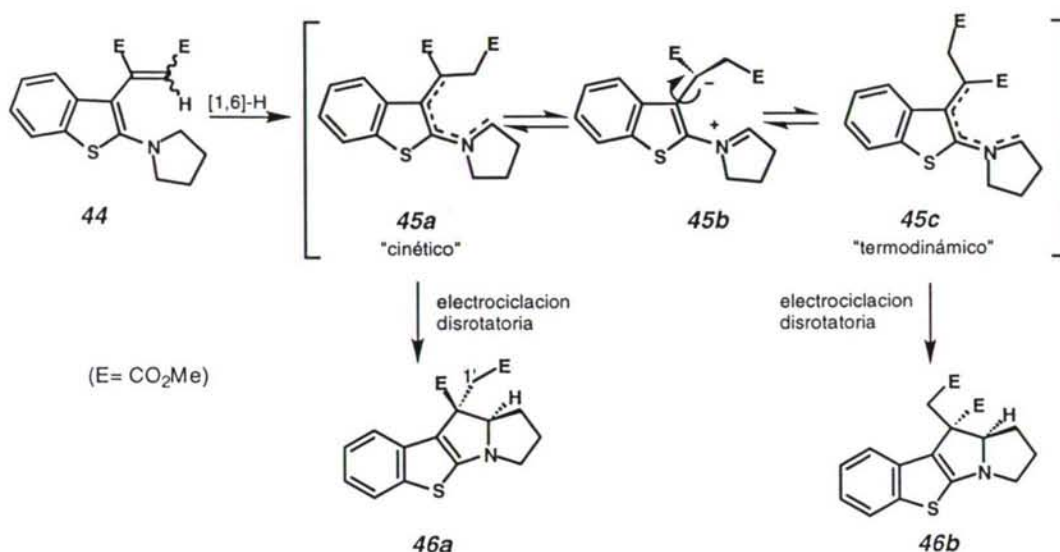
Aunque la formación de los intermedios 1,4-dipolares **45** a partir del aducto de Michael **44** requiere formalmente una migración sigmatrópica [1,6] de hidrógeno, la contribución con dos electrones del átomo de nitrógeno al sistema π hace que este sea electrónicamente equivalente al de un proceso [1,7]-H sobre el sistema totalmente carbonado. De acuerdo con los principios de simetría orbital, para los sistemas triénicos la migración del átomo de hidrógeno debe de ser antarafacial, con participación de un estado de transición con una configuración *cisoides* de los dobles enlaces implicados.²⁷ Este requerimiento permite explicar la mayor velocidad de reacción exhibida por el isómero (*E*) del aducto de Michael **44**, con una interacción estérica entre los grupos éster y pirrolidinilo que fuerza una configuración tipo hélice, similar a la del estado de transición requerido para la migración de hidrógeno.

26 a) Speckamp, W.N.; Veenstra, S.J.; Dijkink, J.; Fortgens, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 4643. b) Kanner, C.B.; Pandit, U.K. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 3519. c) Falling, S.N.; Rapoport, H. *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1260 y **1982**, *47*, 2404. d) Akiba, M.; Ikuta, S.; Takada, T. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1983**, 817.

25a Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775.

27 a) Spangler, C.W. *Chem. Rev.* **1976**, *76*, 187. b) Schlatman, J.L.M.A.; Pot, J.; Havinga, E. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, *83*, 1173. c) Heimgartner, H.J.; Schmid, H. *Helv. Chim. Acta* **1970**, *53*, 173 y **1972**, *55*, 1385.

Esquema 1.12: Mecanismo propuesto para la formación regio y estereoselectiva de benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirrolizinas.



La formación de benzo[*b*]tieno[2,3-*b*]pirrolizinas **46** a partir de los intermedios **45** requiere la formación de un enlace carbono-carbono con introducción de dos nuevos centros quirales. Esta etapa puede transcurrir mediante una adición de un carbanión al doble enlace imónico, o bien mediante un proceso de electrociclación disrotatoria del sistema de seis electrones π . Este segundo modo de reacción es el único compatible con la dependencia que se observó entre la estereoselectividad del proceso y la polaridad del disolvente empleado (Tabla 1.1, página 14). Esta dependencia se puede interpretar admitiendo la participación de un intermedio dipolar no conjugado **45b**, resultado de un equilibrio entre los intermedios "cinético" **45a** y "termodinámico" **45c**. El intermedio **45a**, consecuencia de la migración a través de un estado de transición helicoidal, se encuentra desestabilizado en disolventes apolares y mediante una electrociclación disrotatoria origina exclusivamente el isómero *trans*-**46a**. La mayor estabilidad de **45a** y del intermedio no conjugado **45b** en disolventes polares hace posible un equilibrio de estereomutación con el intermedio "termodinámico" **45c** (con menor interacción estérica en los extremos del sistema π entre los grupos voluminosos CH₂E y NCH₂CH₂) permitiendo, por consiguiente, la formación de mezclas *trans*-**46a** + *cis*-**46b**. De esta forma, el grado de selectividad obtenido en la isomerización depende de las velocidades relativas de estereomutación y electrociclación de los dipolos **45a** y **45c** en los distintos disolventes. La transformación de los isómeros tetradeuterados en las posiciones α al átomo de nitrógeno de los aductos de Michael (*E*) y (*Z*)-**44** en las correspondientes pirrolizinas **46a,b** resultó ser estereoselectiva con respecto al nuevo centro quiral en la posición 1'. Este resultado establece inequívocamente que la

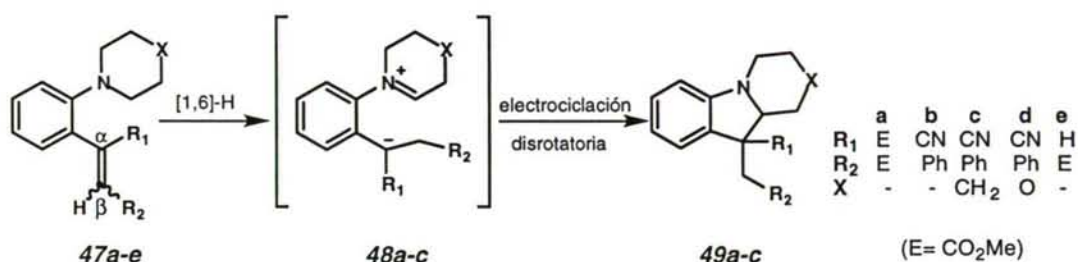
electrociclación del intermedio 1,5-dipolar ocurre sobre la conformación helicoidal en que el átomo de nitrógeno es transferido, sin que se equilibren las dos posibles imágenes especulares de la hélice durante el proceso de estereomutación.

Tabla 1.1: Isomerización del aducto de Michael (*E*)-**44** en disolventes de distinta polaridad.^{25a}

disolvente	temperatura (°C)	tiempo de reacción (h)	relación 46a:46b
tolueno	110	15	100:0
tolueno/AcOH	110	15	85:15
CH ₃ CN	81	48	67:33
CH ₃ CN+ZnCl ₂	81	16	33:67
nBuOH	118	15	33:67
AcOH	100	15	6:94

Una vez establecido el mecanismo de la isomerización, Reinhoudt y *col.* estudiaron la influencia de la naturaleza del grupo dialquilamino, y del tipo y posición de los sustituyentes sobre el doble enlace insaturado o sobre el anillo aromático, en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **47**, **50** y **53** (Esquemas 1.13, 1.14 y 1.15).

Esquema 1.13: Isomerización térmica de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **47a-e**.



La formación de los compuestos **49**, como mezclas en las que predomina el diastereoisómero *cis*, en mayor o menor cuantía dependiendo de las condiciones de reacción, se racionaliza mediante un proceso similar al explicado para los benzo[*b*]tiofenoderivados en el esquema 1.12.^{25c} En este caso, los autores no han podido determinar la configuración del grupo vinilo en el isómero que sufre la migración [1,6]-H, pues se observa la interconversión entre las formas *E* y *Z* en las condiciones de isomerización. Puesto que la migración sigmatrópica es la etapa determinante del proceso, la mayor estabilidad del intermedio **48** que origina disminuirá la energía de activación requerida, haciendo el proceso

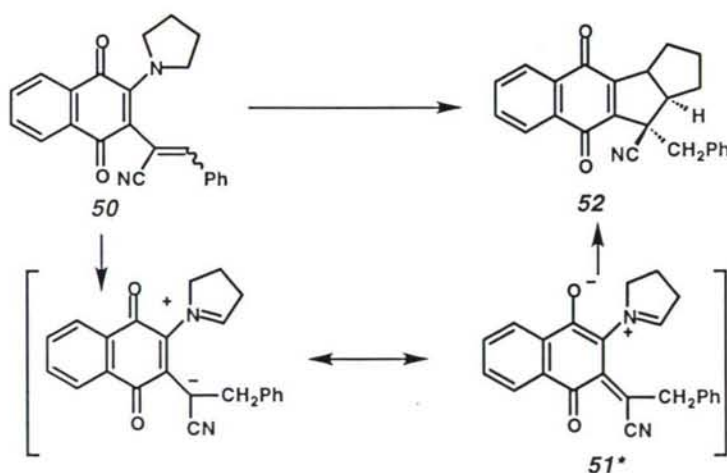
^{25a} Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775.

^{25c} Reinhoudt, D.N.; Verboom, W.; Visser, G.W.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 269.

de isomerización más rápido. Para Reinhoudt y *col.*, la estabilidad del "extremo positivo" del intermedio dipolar **48** depende fundamentalmente de la eficacia del solapamiento entre el par de electrones del átomo de nitrógeno y el sistema π del anillo aromático adyacente. Effenberger ²⁸ ha demostrado, mediante correlación entre el desplazamiento químico y la densidad electrónica del sistema π para dialquilaminobencenos, que el potencial dador del átomo de nitrógeno decrece en la serie pirrolidina > piperidina > morfolina. Este efecto debe explicar la menor rapidez de la isomerización de **47c** (X = CH₂) respecto a **47b** (X = -) y porqué **47d** (X = O) no reacciona en absoluto. La estabilidad del "extremo negativo" del intermedio dipolar **48** requiere al menos la presencia de un grupo atractor de electrones en la posición α del doble enlace vinílico. Esto explica la ausencia de reacción para el compuesto **47e** (R₁=H), tanto en disolventes apolares como polares, con o sin la presencia de ácidos de Lewis.

La presencia de la función *p*-quinona sobre los compuestos **50** aumenta considerablemente la velocidad de su isomerización debido a la estabilización del "extremo negativo" del intermedio 1,4-dipolar mediante la participación de la forma resonante **51***. Esta participación también hace al intermedio 1,5-dipolar más rígido, por lo que la estereomutación es más difícil y por tanto el proceso de electrociclación conduce exclusivamente a los isómeros *trans*-**52**.²⁹

Esquema 1.14: Isomerización térmica de 2-(1-pirrolidinil)-1,4-naftoquinonas **50**.



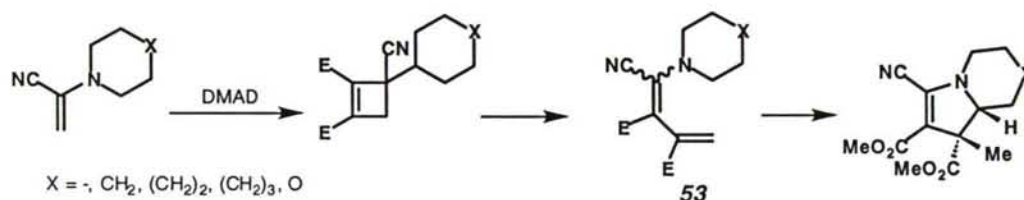
²⁸ Effenberger, F.; Fischer, P.; Schoeler, W.W. *Tetrahedron* **1978**, *34*, 2409.

²⁹ a) Orlemans, E.O.M.; Lammerink, B.H.M.; Van Veggel, F.C.J.M.; Verboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 2278. b) Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Lammerink, B.H.M.; Orlemans, E.O.M.; van Veggel, F.C.J.M.; Lelieveld, P. *Anti-Cancer Drug Design* **1987**, *2*, 271.

Viehe y *col.*³⁰ han extendido la reacción de DMAD a enaminas alicíclicas con un grupo atractor de electrones en la posición α o β . Mecanísticamente las reacciones transcurren como en los ejemplos de Verboom y Reinhoudt, aunque se observan algunas variaciones.

En el caso de enaminas de aminas cíclicas, las series con grupos atractores en α ciclan, incluso a temperatura ambiente, dando sólo el isómero *trans* y con rendimientos que aumentan con el tamaño del anillo. Aparentemente, las enaminas de ocho miembros reaccionan más rápido, mientras que la enamina de la morfolina es la menos efectiva, tanto en la relación diastereomérica como en el rendimiento. Estos resultados contrastan con los publicados por Reinhoudt,^{25c} en los que se indica que las pirrolidinas eran mucho más efectivas que las piperidinas. Las enaminas de aminas alicíclicas también son efectivas aunque, a temperatura ambiente, la dietilaminoenamina da sólo el isómero alicíclico **53** (R=H) que cicla al calentar. Cuando uno de los grupos etilo, en esta enamina, se reemplaza por un fenilo se forma el producto acíclico análogo **53** (R=Ph), cuyo posterior calentamiento conduce al correspondiente compuesto cíclico.

Esquema 1.15: Obtención de pirrolizinas mediante reacción de enaminas con DMAD.³⁰



Las enaminas con grupos atractores en β requieren condiciones más energéticas de ciclación, siendo necesarios períodos prolongados de calentamiento en DMSO para conseguirla, observándose una mejora notable en el rendimiento cuando se calienta en presencia de tamices moleculares. Bajo esas condiciones, algunas reacciones dan mezclas de productos *cis* y *trans*. Así, mientras la dietilamin- y la piperidinenamina dan sólo productos *cis* y las enaminas de siete y ocho miembros dan sólo productos *trans*, otras enaminas producen mezclas de los dos. Los factores estéricos parecen determinar la geometría de la ciclación del intermedio dipolar.

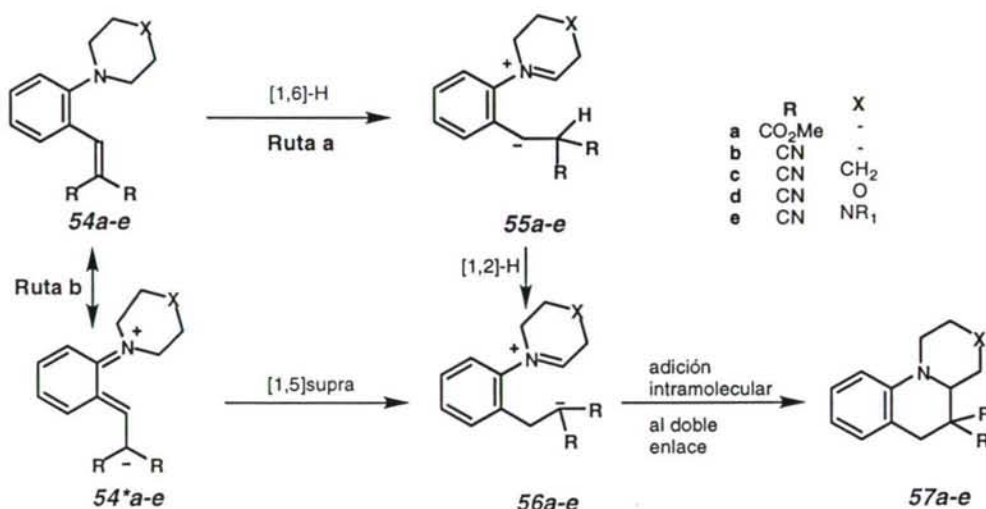
1.2.3.2. Formación de ciclos de seis miembros

Aunque el calentamiento de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas, cuyo grupo vinilo soporta un único grupo atractor de electrones en la posición β (**47e**, esquema 1.13), no conduce a los productos ciclados, la presencia de dos grupos atractores de electrones en la posición β del grupo vinilo origina una reactividad completamente distinta a la hasta ahora descrita. Así,

- 30 a) Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H.G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 663. b) De Boeck, B.; Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H.G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7075. c) Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H.G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1185.
- 25 c) Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Visser, R.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 269.
- 30 a) Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H.G. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1993**, *102*, 663. b) De Boeck, B.; Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H.G. *Tetrahedron* **1994**, *50*, 7075. c) Jiang, S.; Janousek, Z.; Viehe, H.G. *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1185.

cuando se calienta el propanodioato **54a** o los aductos de malononitrilo **54b-d** en disolventes polares se produce su transformación en los compuestos **57a-d** que presentan un nuevo ciclo de 6 miembros. De esta manera, Reinhoudt y *col.* han descrito la preparación de las hexahidropirrolo[1,2-*a*]quinolinas **57a,b**, la hexahidrobenczo[*c*]quinolizina **57c** o la hexahidro[1,4]oxazino[1,2-*a*]quinolina **57d**,^{25c} estructuras heterocíclicas desconocidas (casos *a* y *b*) u obtenidas anteriormente en bajos rendimientos mediante secuencias sintéticas muy largas (casos *c* y *d*). Diversas hexahidropirazino[1,2-*a*]quinolinas poseen propiedades hipotensivas, depresivas del SNC y bactericidas,³¹ por lo que nuevos compuestos, como los de la serie **57e** ($X = NR_1$, $R_1 =$ alquil o aril), se han preparado utilizando este principio de reacción.³²

Esquema 1.16: Mecanismo propuesto para la formación de quinolinas por isomerización térmica de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas.



Atendiendo al mecanismo general propuesto por Meth-Cohn y Suschitzky para este tipo de procesos (Esquema 1.5), una migración antarafacial [1,6]-H sobre el compuesto **54** da lugar al intermedio 1,4-dipolar **55** que, tras una migración [1,2]-H, origina el zwitterión **56** de mayor estabilidad. La adición intramolecular del carbanión al doble enlace imónico originaría, finalmente, los productos tricíclicos **57**. Sin embargo Reinhoudt y *col.* consideraron desde un principio más viable una segunda ruta (*b*) que comprenda, como primera etapa, una migración suprafacial [1,5] de hidrógeno sobre la forma resonante **54***. Este proceso, aunque más lento según la bibliografía existente para los análogos totalmente carbonados,³³ da lugar, en este caso, a un intermedio dipolar **56**, cuyo "extremo negativo"

25 c Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Visser, G.W.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 269.

31 a) Richards, H.C. "Medicinal Chemistry, The Role of Organic Chemistry in Drug Research", (Roberts, S.M., Price, B.J. Eds.), Academic Press, London **1985**, p. 271. b) Huff, J.R.; King, S.W.; Saari, W.S.; Springer, J.P.; Martin, G.E.; Williams, M. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 945.

32 Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Synthesis* **1987**, 641.

33 Woodward, R.B.; Hoffmann, R. *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 258.

se encuentra altamente estabilizado por la presencia de los dos grupos atractores de electrones ($R = \text{CN}$ o CO_2Me). Puesto que las migraciones [1,2] de hidrógeno transcurren de forma no concertada,³⁴ la no incorporación de marcaje cuando se realizó la isomerización de los compuestos **54** en *n*-BuOD elimina virtualmente la ruta (*a*), basada en el mecanismo general propuesto por Meth-Cohn. Al contrario que los compuestos **47** (Esquema 1.13), los piperazinil y morfolinderivados **54d,e** sí experimentan la isomerización térmica al ser calentados en disolventes polares. Este diferente comportamiento se explica por una mayor estabilización del "extremo negativo" del intermedio dipolar (presencia de dos grupos electronegativos), que compensa el efecto desestabilizador del grupo X sobre el "extremo positivo" del zwitterión. El efecto desestabilizador se refleja así en la necesidad de tiempos de reacción más largos. El estudio cinético de este tipo de ciclaciones confirmó la participación de una migración [1,5] de hidrógeno intramolecular en la etapa determinante de la isomerización. Así, se observó una clara influencia del disolvente, la ausencia de incorporación o pérdida de marcaje cuando la isomerización se realizó en disolventes deuterados y un evidente efecto isotópico. Sin embargo, el desplazamiento puede no ser sigmatrópico, pues cálculos semiempíricos (AM1) que simulan la transferencia del átomo de hidrógeno, evidencian una separación de cargas que no permite excluir la posibilidad de una transferencia intramolecular directa de hidrógeno con carga parcial negativa, similar a una reacción de Meerwein-Ponndorf-Verley intramolecular.³⁵

1.2.3.3. Aspectos regio y estereoselectivos en la formación de ciclos de seis miembros

El mecanismo propuesto resulta perfectamente concordante con la regio y estereoselectividad observada en la formación de ciclos de 6 miembros: la elección adecuada de los sustituyentes R_1 , sobre el carbono α del grupo vinilo, y R_2 , sobre el grupo α -metileno adyacente al nitrógeno, permite dirigir el curso de la isomerización.³⁶

Cuando R_1 es hidrógeno o metilo y R_2 es un grupo alquilo no muy voluminoso, como metilo o etilo, la isomerización térmica de las 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **58a,c** transcurre regioespecíficamente, originándose únicamente los productos **62a,c** que presentan el grupo R_2 sobre el átomo de carbono cabeza de puente. Esta especificidad se debe a una mayor facilidad en la migración del átomo de hidrógeno situado sobre el grupo α -metino que soporta el sustituyente R_2 , pues conduce a un intermedio 1,5-dipolar **59a,c** con un grupo

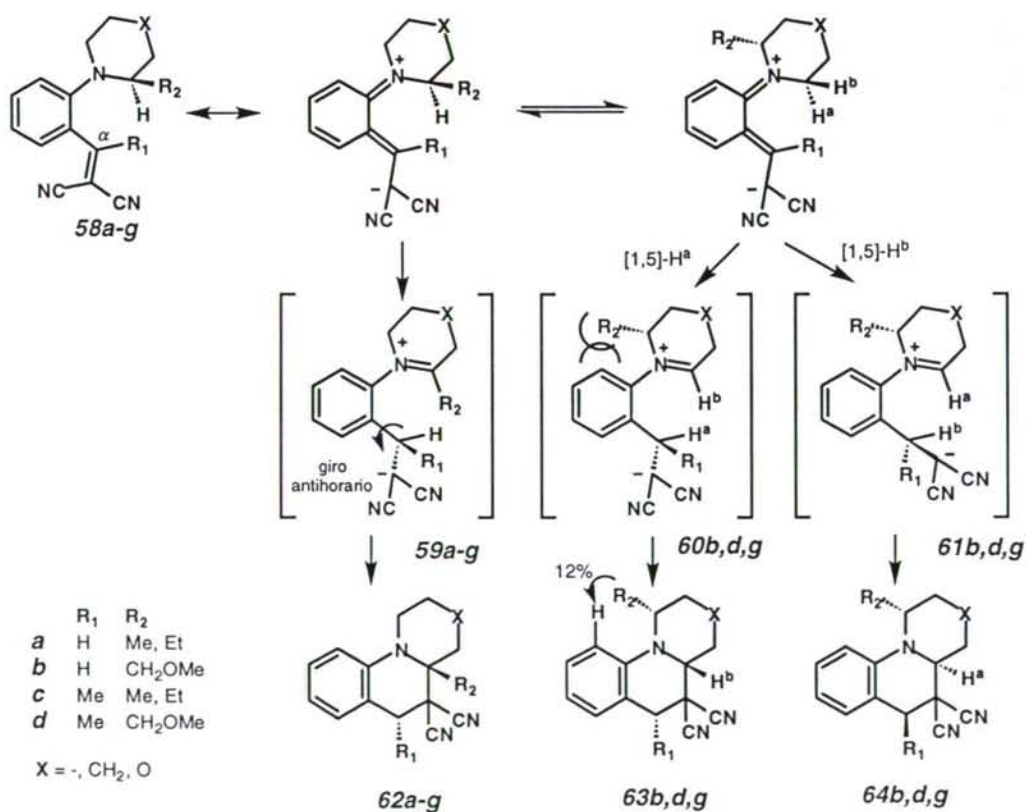
34 Gilchrist, T.L.; Storr, R.C. *"Organic Reactions and Orbital Symmetry"*, 2nd ed.; Cambridge University Press.: Cambridge, 1970, p. 263.

35 Groenen, L.C.; Verboom, W.; Nijhuis, W.H.N.; Reinhoudt, D.N.; van Hummel, G.J.; Feil, D. *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4637.

36 a) Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *J. Am. Chem. Soc.* **1987**, *109*, 3136. b) Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Abu El-Fadl, A.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 199. c) Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Abu El-Fadl, A.; van Hummel, G.J.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 209.

imónico tetrasustituido en su "extremo positivo". Estos intermedios resultan de mayor estabilidad que los dipolos **60a,c** y **61a,c** (con grupos imonio trisustituidos en su "extremo positivo"), que serían consecuencia de la migración de los átomos de hidrógeno H^a o H^b situados sobre el grupo α -metileno. Sin embargo, cuando R₂ es el radical metoximetilo, un grupo más voluminoso y que estabiliza electrónicamente menos a los dobles enlaces imónicos, la estabilidad de los intermedios 1,5-dipolares **59b,d** y **60,61b,d** es similar, por lo que se originan con velocidades similares y la reacción pierde la regioespecificidad, dando lugar a mezclas de los productos **62/63/64 b,d**. La relación entre los productos **63** y **64** dependerá de la relación entre las velocidades de migración de H^a y H^b, o de la estabilidad relativa entre los intermedios dipolares **60** y **61**. Dado que existe una mayor interacción estérica entre el grupo R₂ y H-9 tanto en los intermedios **60** como en los productos **63** (la proximidad ha sido comprobada mediante experimentos NOE) con respecto a los compuestos **61** y **64**, el proceso de migración de H^b resulta mas favorable y **64** es mayoritario sobre **63**.

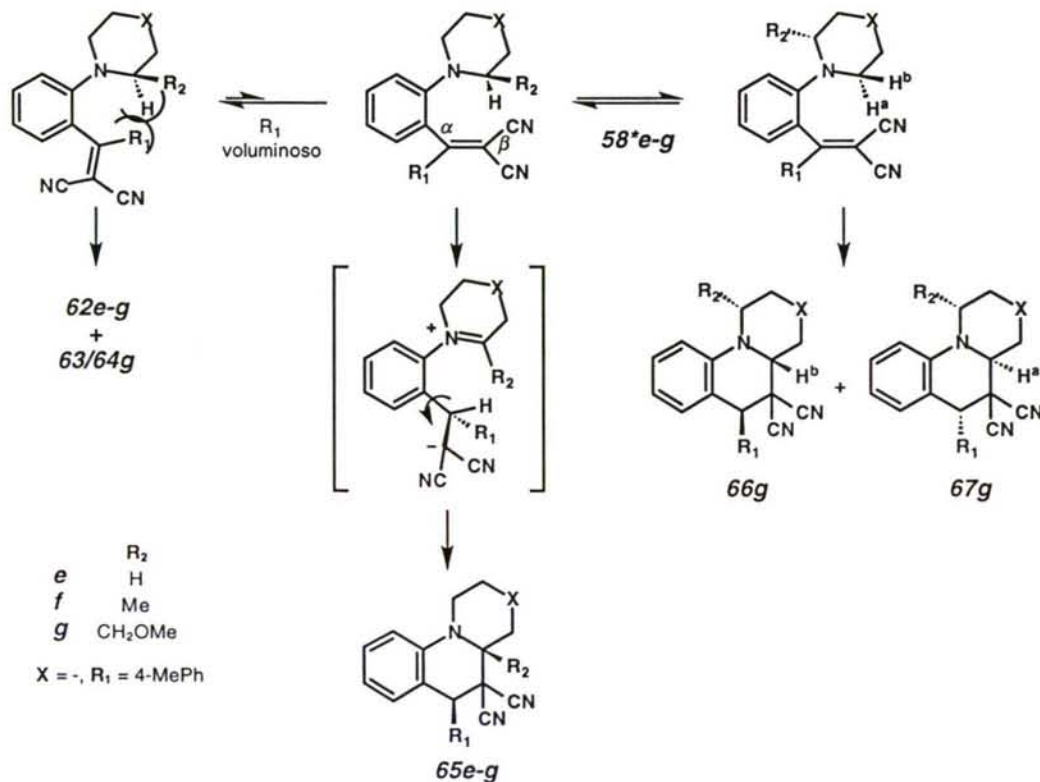
Esquema 1.17: Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **58a-g** (I).



Cuando **58a,c** es ópticamente puro, la reacción transcurre además de forma estereoespecífica dando lugar a los compuestos **62a,c** enantioméricamente puros, con

retención de configuración sobre el centro quiral en el carbono cabeza de puente. Aunque durante el proceso de isomerización, tras la migración sigmatrópica, la quiralidad original desaparece, en la etapa de ciclación se recupera enantioselectivamente, pues permanece transitoriamente almacenada en un único intermedio 1,5-dipolar "helicoidal-antihorario". Esto es así puesto que la migración sigmatrópica transcurre enantioselectivamente en forma suprafacial, y no hay equilibrio en el sentido de giro del intermedio helicoidal, por lo que la rápida adición del carbanión al doble enlace imónico transcurre siempre por la misma cara de la molécula que liberó el átomo de hidrógeno. La especificidad del sentido de giro del carbanión se inicia con la aproximación disrotatoria de los extremos implicados en el desplazamiento del átomo de hidrógeno y se mantiene durante la adición nucleófila, favorecida por la atracción electrostática entre las cargas opuestas originadas. De esta forma, en los productos ciclados el sustituyente en el átomo cabeza de puente y el átomo de hidrógeno que ha sufrido la migración sigmatrópica se encuentran en el mismo lado de la molécula. Así, el proceso de ciclación permite la introducción enantioselectiva de un segundo centro quiral sobre la posición bencílica siempre que R_1 no sea hidrógeno. Para los compuestos **58b,c**, ópticamente puros, la isomerización térmica conduce a mezclas de regioisómeros enantioméricamente puros, **62/63/64 b,d**, mediante un proceso similar al descrito.

Esquema 1.18: Selectividad observada en la isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **58a-g** (II).



Cuando R_1 es un grupo muy voluminoso, como 4-metilfenilo, la ciclación de los compuestos **58e-g** origina, además de los esperados **62e-g** (y **63/64g** si R_2 es metoximetileno), los productos **65e-g** (y **66/67g** si R_2 es metoximetilo) en los que el grupo sobre el carbono cabeza de puente y el hidrógeno en la posición bencílica (que ha sufrido el desplazamiento) se encuentran en lados opuestos de la molécula (véase los esquemas 1.17 y 1.18). La formación de estos compuestos no implica la pérdida de la estereoselectividad en el desplazamiento [1,5] de hidrógeno, sino que puede racionalizarse mediante el mismo mecanismo asumiendo la participación de otros confórmeros **58*e-g** en los que el impedimento estérico, entre el grupo dialquilamino y el sustituyente voluminoso R_1 sobre el carbono α del grupo vinilo, hace que éste prefiera orientar su carbono β hacia el grupo amino (véase el esquema 1.18).

Estos resultados, que se presentan de forma resumida en la Tabla 1.2, representan un ejemplo único del concepto "*auto-reproducción de quiralidad*" en el que no se requiere la presencia de auxiliares quirales, como es habitual en procesos de α -alquilación asimétrica. Al igual que en la síntesis de ácidos carboxílicos α -heterosustituidos, en la que Seebach y *col.* introdujeron el concepto, la quiralidad sobre el centro sp^3 que reacciona desaparece transitoriamente, pero el almacenamiento de la información mediante un efecto conformacional o un nuevo centro quiral permite que tenga lugar la reacción altamente estereoespecífica sobre el centro quiral original.

Tabla 1.2: Rendimientos (%) obtenidos en la isomerización de las 2-vinil-*N,N*-dialquilanilinas **58a-g**.^{36b,c}

<i>X</i>	<i>a</i>			<i>b</i>		<i>c</i>			<i>d</i>		<i>e</i>	<i>f</i>	<i>g</i>
	-	CH ₂	O	-	CH ₂	-	CH ₂	O	-	CH ₂	-	-	-
62	85	80	75	46	71	79	88	63	33	56	72	75	15
63				17	12				6	8			14
64				19	12				35	28			39
65								27			16	1	1
66													2
67													1

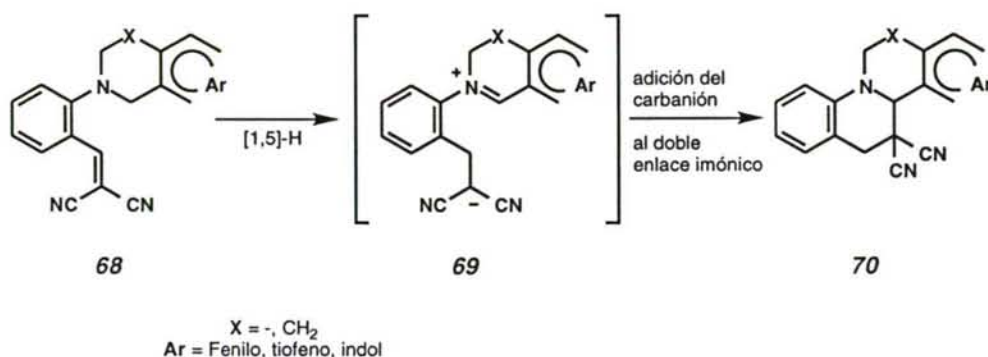
^{36b} Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Abu El-Fadl, A.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 199.

^{36c} Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Abu El-Fadl, A.; van Hummel, G.J.; Reinhoudt, D.N. *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 209.

1.2.3.4. Formación de compuestos tetra- y pentacíclicos

El principio de formación de ciclos de seis miembros ha sido también aplicado a la síntesis de compuestos tetra- y pentacíclicos.³⁷ La isomerización de 2-vinil-*N,N*-dialquilaminas **68** transcurre también de forma regioselectiva, con reacción exclusiva sobre la posición bencílica de los grupos dialquilamino, originándose los derivados de quinolina y quinolizina **70**. La selectividad se debe a la intervención de intermedios 1,5-dipolares **69** que presentan su "extremo positivo" estabilizado por el sistema aromático adyacente. Este efecto se refleja asimismo en la velocidad de isomerización de los compuestos **68**, superior a la de los derivados análogos de pirrolidina **54b** o piperidina **54c** (véase el esquema 1.16).

Esquema 1.19: Formación de compuestos tetra- y pentacíclicos por isomerización térmica de 2-vinil-*N,N*-dialquilaminas **68**.



Otras estructuras heterotetracíclicas, derivadas de quinolina **75a**, quinolizina **75b,d**, indolizina **75c** o indol **78a** se han sintetizado aplicando el mismo principio de reacción sobre las 2-vinilenaminas **72** y **73**.³⁸ En estos casos, la reacción de las enaminas **71a-d** con metoximetilenmalononitrilo³⁹ permite la preparación de aductos de Michael **72a-d** similares a los compuestos **41** (véase el esquema 1.11) pero con dos sustituyentes atractores de carga, en las posiciones β del grupo vinilo, que pueden hacer posible la formación del nuevo ciclo de seis miembros. Análogamente, la reacción del tricrianovinil etil éter con la enamina de la α -tetralona **71a** permitió preparar la 2-vinilenamina **73a**, estructuralmente dispuesta para originar tanto un nuevo ciclo de seis miembros (mediante el tándem migración sigmatrópica [1,5]-H y ciclación), como un nuevo ciclo de cinco miembros por electrociclación del intermedio generado por una migración [1,6]-H.⁴⁰

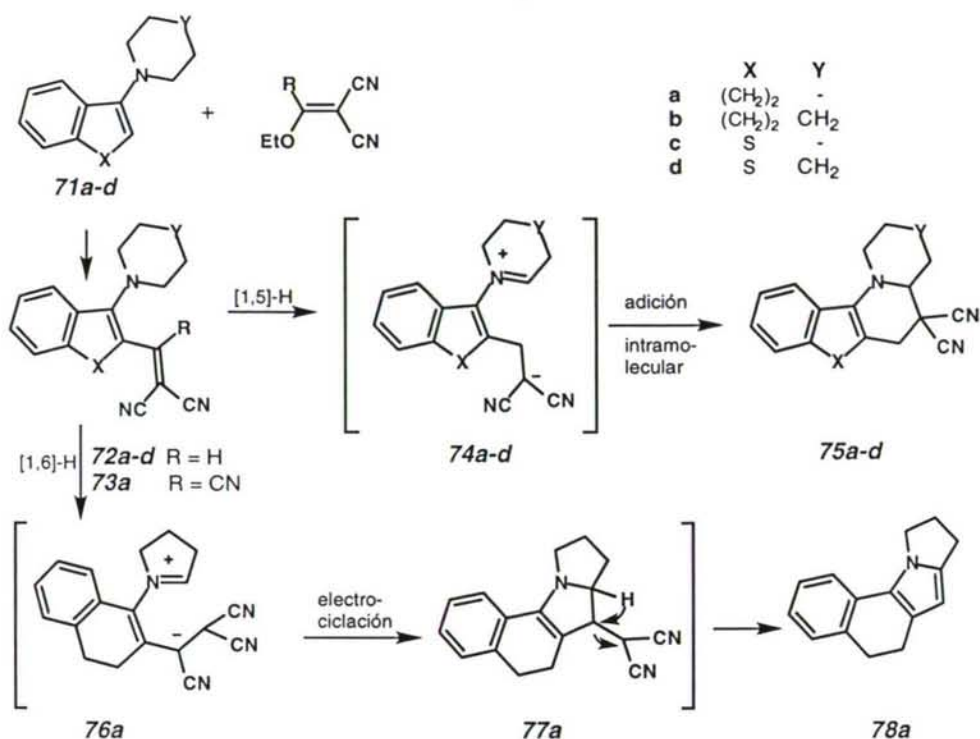
37 Nijhuis, W.H.N.; Leus, G.R.B.; Egberink, R.J.M.; Verboom, W.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Pays-Bas* **1989**, *108*, 172.

38 Verboom, W.; Verboom, C.; Eissink, I.M.; Lammerink, B.H.M.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 481.

39 a) Mishimura *Patente Japonesa* N° 15.961 **1964**; *Chem. Abstr.* **1965**, *62*, 10344d. b) Kurihara, H.; Mishima, M. *J. Heterocycl. Chem.* **1977**, *14*, 1077.

40 Dickinson, C.L.; Wiley, D.W.; McKusic, B.C. *J. Am. Chem. Soc.* **1960**, *82*, 6132.

Esquema 1.20: Formación de compuestos tetracíclicos por isomerización de los aductos de Michael **72a-d** y **73a**.

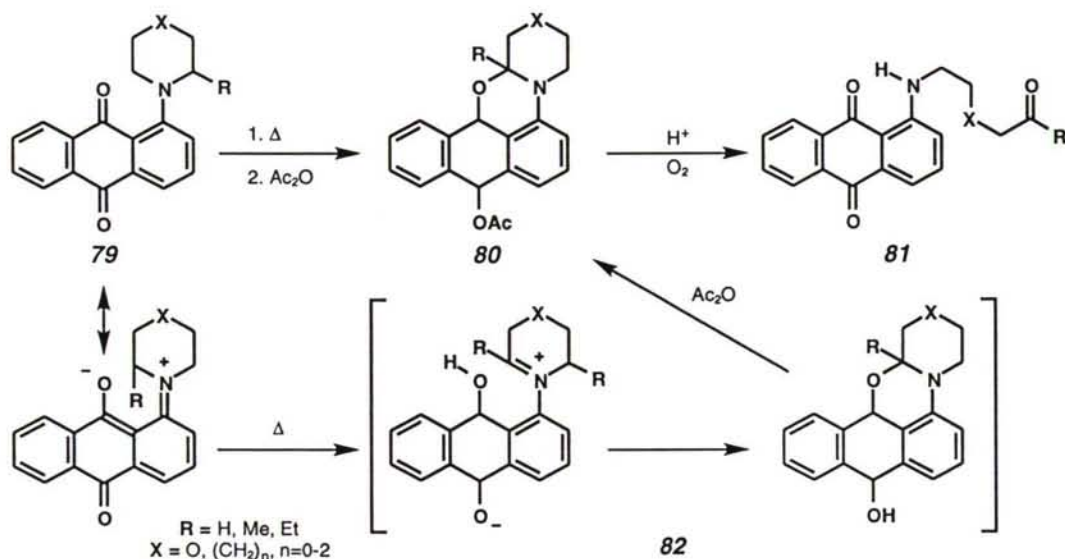


Mientras que los aductos **72a-d**, cuando se calientan en disolventes polares, evolucionan hacia la formación de los esperados heterotetraciclos **75a-d**, el calentamiento del aducto de Michael **73a** condujo a la formación exclusiva del benzo[*g*]pirrolo[1,2-*a*]indol **78a**. La formación de este compuesto debe ser consecuencia de la aromatización y pérdida de malononitrilo por parte de un intermedio **77a**. La formación selectiva del nuevo ciclo de cinco miembros puede considerarse consecuencia de la mayor estabilidad del intermedio dipolar **76a**, que presenta en su "extremo negativo" un anión conjugado, con respecto a otro intermedio del tipo **74a-d** que conduciría a la formación de un nuevo ciclo de seis miembros.

1.2.4. Ciclaciones en las que intervienen grupos C=O y C=S

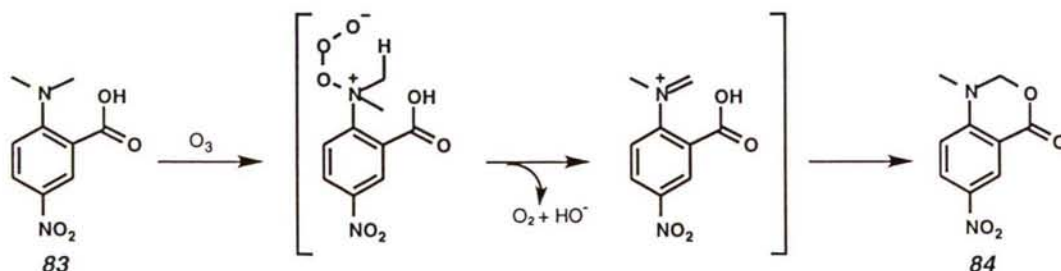
Fokin y col.⁴¹ descubrieron que el calentamiento y posterior exposición al aire de 1-*terc*-aminoantraquinonas **79** producía su desalquilación o transformación en aldehídos o cetonas alicíclicas **81**. La captura del intermedio **82**, como su derivado acetilado **80**, permitió establecer un mecanismo de reacción encuadrable bajo el término "efecto *terc*-amino" para este proceso.⁴²

Esquema 1.21: Interacción entre grupos carbonilo y *terc*-amino.



Otro ejemplo de la interacción entre grupos CO y *terc*-amino se encuentra en la formación de benzoxacinas **84** como productos mayoritarios de la ozonización de ácidos *o*-dimetilaminobenzoicos **83**.⁴³

Esquema 1.22: Formación de benzoxacinas por ozonización del ácido aminobenzoico.



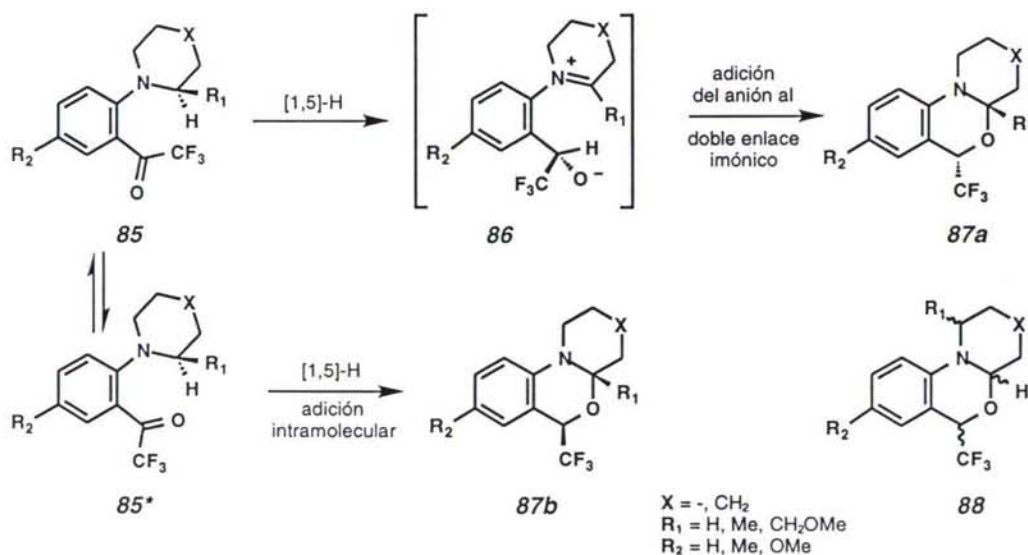
41 Fokin, E.P.; Russkilch, V.V. *Zh. Org. Khim.* **1966**, 2, 907 y 912 (*J. Org. Chem. USSR* **1966**, 2, 902 y 907).

42 Lynch, J.; Meth-Cohn, O. *Tetrahedron Lett.* **1970**, 161.

43 Kolsaker, P.; Meth-Cohn, O. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1965**, 423.

Reinhoudt y *col.* también han descrito la formación de *cis*- y *trans*-pirrolo y pirido[1,2-*a*][3,1]benzoxacinas **87a,b** por isomerización de 2-trifluoroacetil-*N,N*-dialquilaminoanilinas **85**.⁴⁴ El mecanismo propuesto para la formación de estas benzoxacinas es similar al correspondiente a las pirrolo[1,2-*a*]quinolinas **57a,b** (véase el esquema 1.16): un desplazamiento sigmatrópico [1,5]-H origina los intermedios dipolares **86** que evolucionan hacia los productos ciclados mediante la adición del átomo de oxígeno cargado negativamente al doble enlace imónico. En este caso, la presencia del grupo trifluoroacetilo es imprescindible para el progreso de la reacción: cuando este grupo se reemplaza por otros como metilo o metoxilo la isomerización no tiene lugar. Esto se debe a la necesidad de un grupo altamente electronegativo que estabilice el "extremo negativo" del intermedio dipolar **86**, formado en la etapa determinante del proceso. La relación entre los productos **87a** y **87b** varía con la naturaleza de X y R₁, pues su tamaño determina el grado de participación de los conformeros **85** y **85*** en el producto de partida. Además, cuando R₁ es distinto de H, se observa la presencia de los regioisómeros **88** entre los productos de reacción, debido al transcurso de la isomerización a través del grupo α -metileno.

Esquema 1.23: Formación de benzoxacinas **87a,b** y **88** por isomerización térmica de 2-trifluoroacetil-*N,N*-dialquilaminoanilinas **85**.



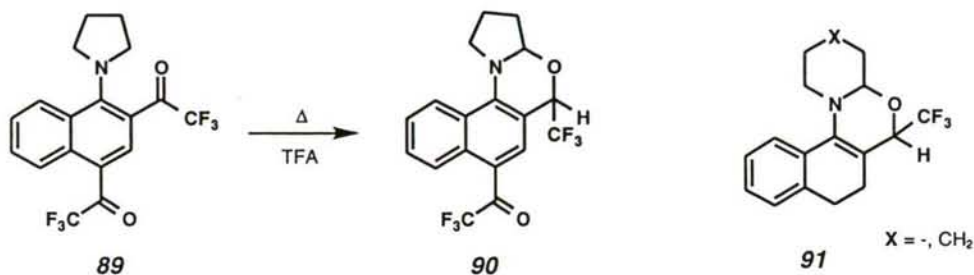
Hojo y *col.*⁴⁵ han descrito la formación de mezclas *cis/trans* de nafto[1,2-*d*]pirrolo [2,1-*b*][1,3]oxazinas **90** mediante la isomerización térmica de *N,N*-dialquilamino-2-trifluoroacetilnaftalenos **89** en presencia de ácido trifluoroacético, *p*-toluensulfónico o gel de sílice. Del mismo modo, el calentamiento de enaminas trifluoroacetiladas de la α -tetralona

44 a) Verboom, W.; van Dijk, B.G.; Reinhoudt, D.N. *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 3923. b) Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, 108, 147.

45 Hojo, M.; Masuda, R.; Okada, E. *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 4599.

en presencia de ácido trifluoroacético conduce a la formación de nafto[1,2-*d*][1,3]oxazinas **91**.⁴⁶

Esquema 1.24: Formación de nafto[1,2-*d*][1,3]oxazinas **90** y **91** por isomerización térmica de dialquilamino-2-trifluoroacetilnaftalenos.

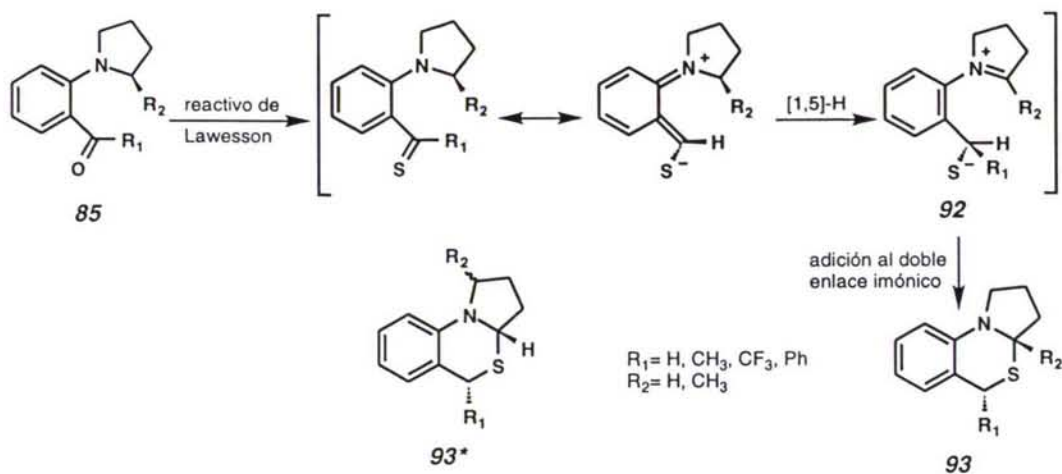


El tratamiento de los compuestos **85** con el reactivo de Lawesson⁴⁷ originó los correspondientes compuestos tiocarbónicos, que experimentaron *in situ* su isomerización a las *trans*-benzotiazinas **93**.⁴⁸ En contraste con la alta diastereoselectividad observada para este proceso, la regioselectividad es baja cuando R₂ es distinto de hidrógeno y la isomerización origina, además, las benzotiazinas **93*** (por reacción sobre el grupo α-metileno). De forma similar al proceso de formación de pirrolo[1,2-*a*]quinolinas (véase el esquema 1.16), una migración [1,5]-H suprafacial sobre los conformeros de los compuestos tiocarbónicos en los que el doble enlace se aleja del grupo amino origina los intermedios dipolares **92**. La adición selectiva del tiolato al doble enlace imónico (por el lado de la molécula que liberó el átomo de hidrógeno) origina los productos ciclados con los sustituyentes sobre las posiciones 3a y 5 en disposición *trans*. La mayor estabilización de la carga en el "extremo negativo" de los intermedios **92** sobre un átomo de azufre, en comparación con los intermedios **86** que la presentan sobre un átomo de oxígeno (véase el esquema 1.23), hace innecesaria la presencia adicional de sustituyentes electronegativos.

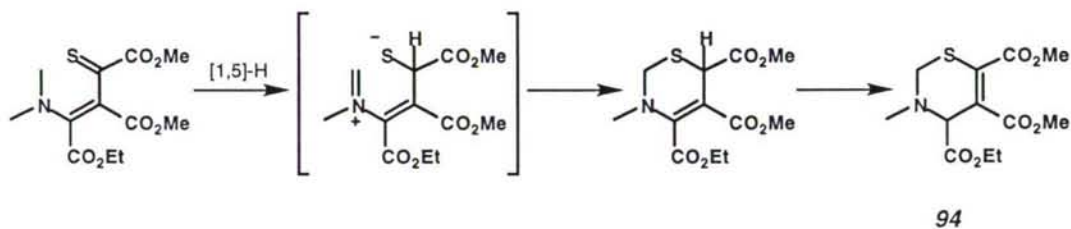
⁴⁶ Verboom, W.; Reinhoudt, D.N.; Harkema, S.; van Hummel, G.J. *J. Org. Chem.* **1982**, *47*, 3339.

⁴⁷ Pedersen, B.S.; Scheibye, S.; Nilsson, N.H.; Lawesson, S.O. *Bull. Soc. Chim. Belg.* **1978**, *87*, 223.

⁴⁸ a) Nijhuis, W.H.N.; Verboom, W.; Harkema, S.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1989**, *108*, 147. b) Verboom, W.; Hamzink, M.R.J.; Reinhoudt, D.N.; Visser, R. *Tetrahedron Letters* **1984**, *25*, 4309.

Esquema 1.25: Formación de benzotiazinas por isomerización térmica de compuestos tiocarbonílicos.

Quinion *y col.* han descrito la preparación de la tiazina **94** para cuya formación, a partir del análogo vinílico de tioamida, proponen una secuencia de migración [1,5]-H y ciclación seguida, en este caso, de una transposición alílica.⁴⁹

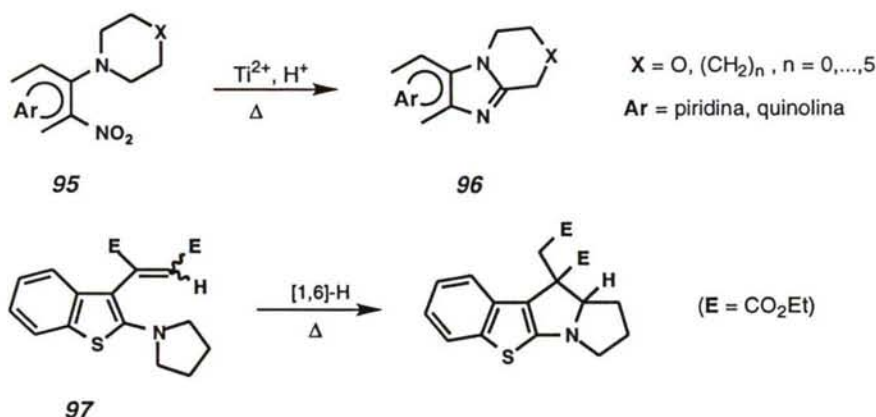
Esquema 1.26: Formación de tiazinas por isomerización térmica de análogos vinílicos de tioamida.

49 Tea Gokou, C.; Pradere, J.P.; Quinion, H. *Synth. Commun.* 1986, 16, 79.

1.3. El "efecto *terc-amino*" en sistemas heterocíclicos

Existen muy pocos antecedentes bibliográficos del "efecto *terc-amino*" en compuestos en los que el sustituyente insaturado en posición *orto* y el doble enlace central se encuentren sobre un sistema heteroaromático. En los casos en los que el sustituyente en *orto* contiene algún heteroátomo, únicamente se ha descrito la obtención de pirido- y quinolinoimidazoles **96** por reducción, con TiCl_2 en medio ácido, de *o*-nitroaminopiridinas y quinolinas **95**.⁵⁰ Entre los casos en los que el sustituyente en posición *orto* no contiene heteroátomos, se conoce la isomerización de compuestos con heterociclos que contienen azufre: tiofeno y benzotiofeno **97**.^{25a,38}

Esquema 1.27: Aplicación del "efecto *terc-amino*" a compuestos heteroaromáticos.



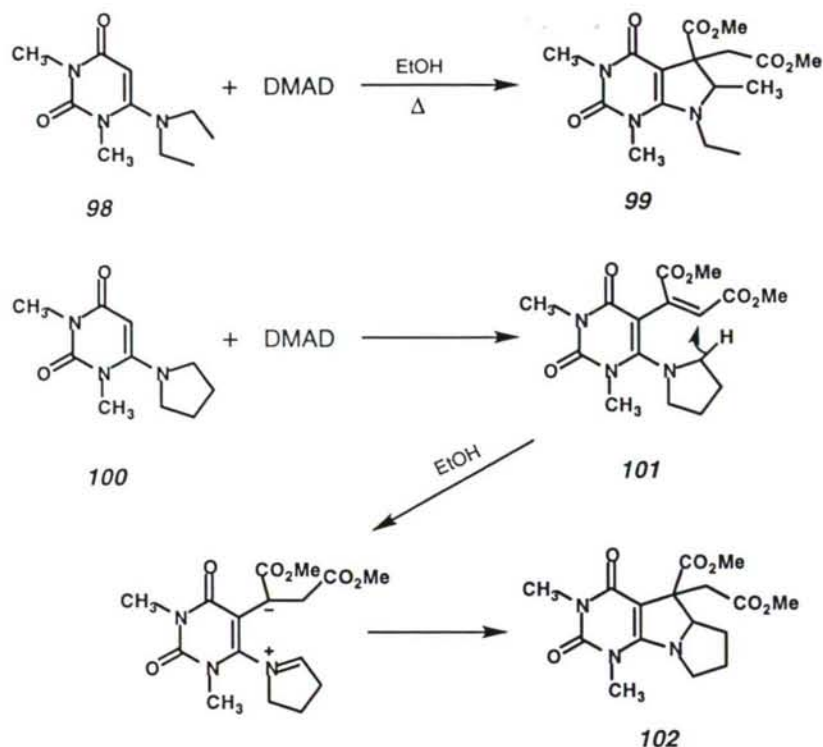
Recientemente, la aplicación del "efecto *terc-amino*" en la síntesis de nuevos uracilos fusionados ha permitido obtener 4,5-dihidropirrol[2,3-*d*]pirimidinas **99** y 4,5,6,7,8-pentahidropirrolizino[2,3-*d*]pirimidinas **102**, al reaccionar DMDA con *N,N*-dimetil-dietilaminouracilo **98** y *N,N*-dimetil-6-pirrolidinouracilo **100**, respectivamente.⁵¹

50 Suschitzky, H.; Sutton, M.E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4581.

25a Reinhoudt, D.N.; Visser, R.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775.

38 Verboom, W.; Verboom, C.; Eissink, I.M.; Lammerink, B.H.M.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 481.

51 Bhuyan, P.J.; Sandhu, J.S.; Ghosh, A.C. *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 1853.

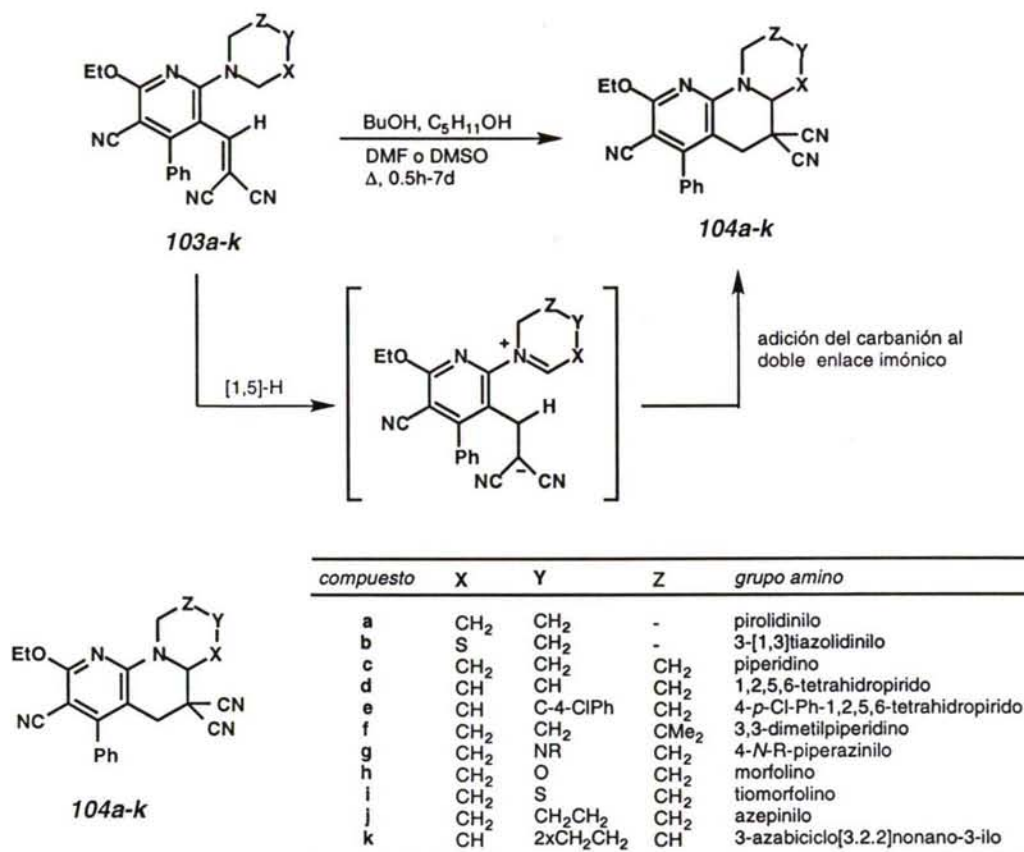
Esquema 1.28: Síntesis de nuevos uracilos mediante aplicación del "efecto *terc-amino*".

Al calentar **101** en un disolvente polar se produce un desplazamiento [1,6] de hidrógeno para originar un intermedio 1,4-dipolar, que evoluciona, a través de una adición nucleófila intramolecular del átomo de carbono cargado negativamente sobre el doble enlace imónico, a los compuestos ciclados **102**.

Nuestro grupo de investigación ha extendido las aplicaciones del "efecto *terc-amino*" a la síntesis de otros heterociclos nitrogenados, cuyas estructuras, o las de sus precursores, presentan interés farmacológico. Así, se ha observado que los 2-*N,N*-dialquilamino-3-vinilpiridino derivados **103** experimentan un proceso de isomerización, similar al descrito por Reinhoudt para análogos carbocíclicos, cuando son calentados en disolventes polares, originando las 1,8-naftiridinas fusionadas **104**⁵² que se muestran en el esquema 1.29.

52 a) Ojea, V.; Peinador, C.; Quintela, J.M. *Synthesis* 1992, 798. b) Ojea, V.; Quintela, J.M. *Heterocycles* 1993, 36, 1337.

Esquema 1.29: Mecanismo de la isomerización térmica de 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas.



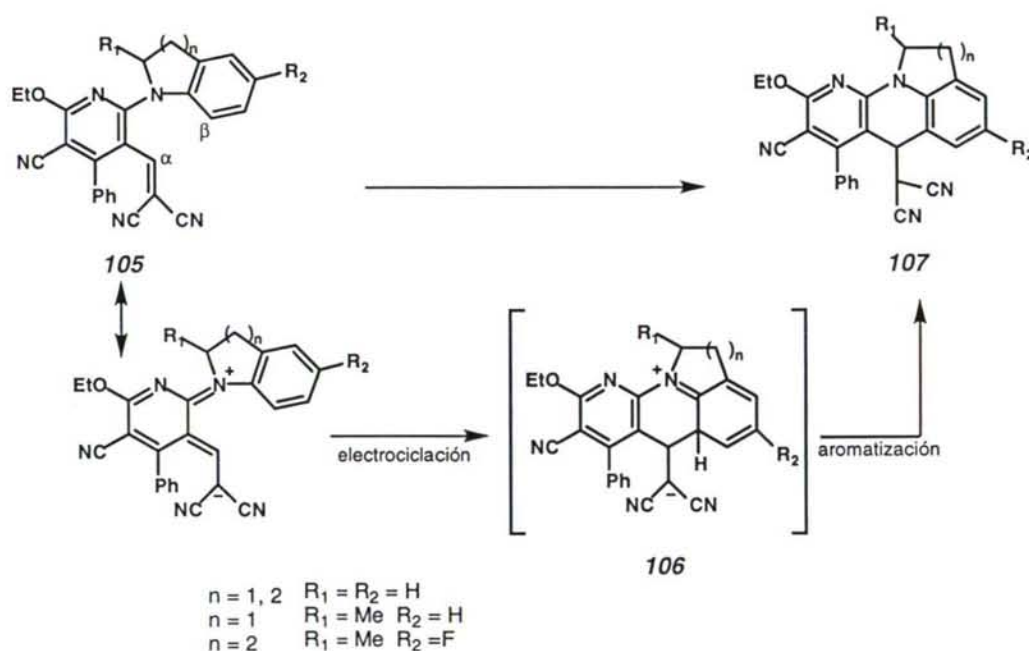
La isomerización térmica transcurre mediante dos reacciones consecutivas. La primera etapa comprende una migración sigmatrópica [1,5] de hidrógeno desde un grupo α -metileno al nitrógeno del grupo dialquilamino de los compuestos **103** para originar un intermedio 1,5-dipolar con su "extremo negativo" estabilizado por la presencia de dos grupos CN. A continuación, este intermedio evoluciona a los productos ciclados, a través de una adición nucleófila intramolecular del átomo de carbono cargado negativamente sobre el doble enlace imónico, originándose un nuevo enlace carbono-carbono.

El mecanismo permite explicar las diferencias observadas en la reactividad de los compuestos **103** y la influencia del disolvente empleado en el proceso de ciclación. La adición del carbanión al doble enlace imónico debe transcurrir rápidamente puesto que se encuentra favorecida por la atracción electrostática entre cargas opuestas. Así, la primera etapa, que origina un intermedio dipolar, debe ser la determinante del proceso y los factores que contribuyen a estabilizar dicho intermedio deben, por tanto, aumentar la velocidad de la reacción.

Los 2-alkilaryl-amino-3-vinilpiridino derivados **105** experimentan también su isomerización térmica cuando se calientan en disolventes polares. A diferencia del caso anterior, estos compuestos evolucionan, mediante una secuencia de electrociclación-aromatización, hacia la formación de otros sistemas heterotetracíclicos: isoindolo[2,1-*a*]-, isoquino[2,1-*a*]-, indolo[1,8,7-*a,b*]- y quino[1,9,8-*a,b*][1,8]naftiridinas **107**, no descritas anteriormente en la bibliografía.²

La ciclación de los compuestos **105**, que transcurre sobre un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico, implica la formación de un nuevo enlace carbono-carbono entre la posición α del grupo vinilo y un grupo β -metino al nitrógeno del grupo amino.

Esquema 1.30: Mecanismo de la isomerización térmica de 2-alkilaryl-amino derivados.

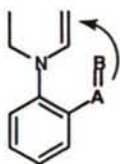


Este proceso de electrociclación, puesto que transcurre mediante una interacción de un grupo amino terciario con un sustituyente insaturado en posición *orto* sobre un anillo aromático, debe incluirse bajo el término "efecto *terc-amino*". Sin embargo, la formación de un nuevo enlace entre las posiciones α del grupo vinilo y β del grupo amino no puede encuadrarse en ninguna de las rutas propuestas por Meth-Cohn y Suschitzky para generalizar la formación de heterociclos mediante el "efecto *terc-amino*".

El comportamiento exhibido por las 2-alkilaryl-amino-3-vinilpiridinas hace necesario establecer, por lo tanto, una tercera vía dentro del término "efecto *terc-amino*", que comprenda las ciclaciones producidas por la interacción del sustituyente insaturado en

2 Ojea, V.; Peinador, C.; Vilar, J.; Quintela, J.M. *Synthesis* 1993, 152.

posición *orto* y grupos β -metino al átomo de nitrógeno, tal como se representa a continuación:



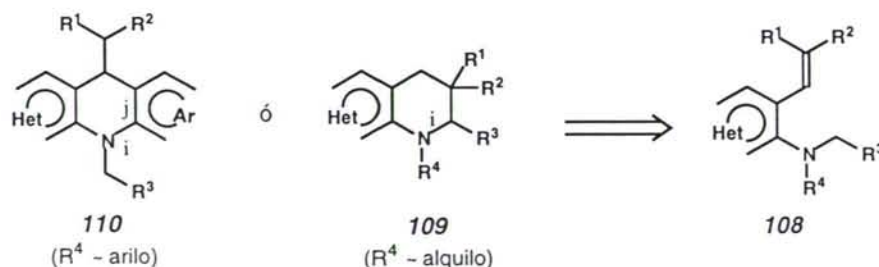
Interacción con grupos β -metino.

OBJETIVOS DEL TRABAJO

Existen muy pocos antecedentes bibliográficos del "efecto *terc-amino*" en compuestos en los que el sustituyente insaturado en posición *orto* y el doble enlace central se encuentren sobre un sistema heteroaromático. En los casos en los que el sustituyente en *orto* contiene algún heteroátomo, únicamente se ha descrito la obtención de pirido- y quinolinoimidazoles por reducción, con TiCl_2 en medio ácido, de *o*-nitroaminopiridinas y quinolinas.⁵³ Entre los casos en los que el sustituyente en posición *orto* no contiene heteroátomos, se conoce la isomerización de compuestos con heterociclos que contienen azufre: tiofeno y benzotiofeno.^{25a,38} Recientemente, este grupo de investigación ha ampliado el campo de aplicación del "efecto *terc-amino*" en la síntesis de heterociclos, mediante la descripción de los procesos de isomerización térmica de piridinas persustituidas, con grupos amino y vinilo en disposición *orto*. El trabajo realizado ha permitido comprobar que el calentamiento en disolventes polares de 2-dialquilamino y 2-alkilaryl-amino-3-vinilpiridinas permite preparar, de forma conveniente, diversos compuestos heterotri- y heterotetracíclicos derivados del sistema 1,8-naftiridina (véase la introducción, apartado 1.3, pág. 28).

Los procesos de isomerización observados para las 2-amino-3-vinilpiridinas deberían ser generalizables a otros sistemas *orto-amino-vinilo* en anillos de piridina o pirimidina y permitir mediante el mismo principio de reacción, el "efecto *terc-amino*", la formación de nuevos sistemas heterocíclicos con un potencial interés farmacológico. Por consiguiente, en este trabajo de Tesis se propuso como objetivo la preparación de las piridinas y pirimidinas **108**, con grupos *orto-amino-vinilo*, para estudiar a continuación sus procesos de isomerización térmica. De acuerdo con los precedentes existentes, los precursores con grupos dialquilamino ($\text{R}^4 \sim$ alquilo) debían permitir el acceso a naftiridinas del tipo **109**, que podrían estar fusionadas por su lado *i*, mientras que la interacción con el grupo vinilo a través del grupo arilo (R^4) sobre el nitrógeno terciario podría conducir a otras naftiridinas o piridopirimidinas **110**, fusionadas por sus lados *i, j*.

Esquema 2.1: Formación de naftiridinas y piridopirimidinas mediante el "efecto *terc-amino*".



53 Suschitzky, H.; Sutton, M.E. *Tetrahedron* **1968**, *24*, 4581.

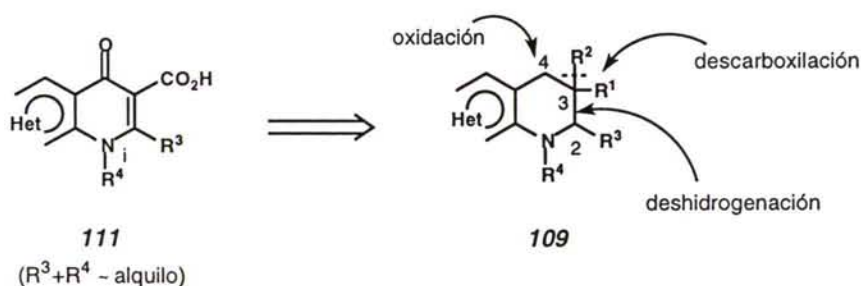
25a Reinhoudt, D.N.; Visser, R.; Verboom, W.; Benders, P.H.; Pennings, M.L.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1983**, *105*, 4775.

38 Verboom, W.; Verboom, C.; Eissink, I.M.; Lammerink, B.H.M.; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 481.

En una segunda área de interés en este trabajo de Tesis se propuso la transformación de las estructuras del tipo **109**, derivadas de naftiridina o piridopirimidina, en derivados tricíclicos de los antibióticos del tipo quinolona.

Las quinolonas constituyen una clase de antibióticos de naturaleza puramente sintética, alternativa a las β -lactamas, las tetraciclinas, las sulfonamidas, los macrólidos y los aminoglicósidos. La simplicidad estructural de las quinolonas ha permitido la síntesis y evaluación biológica de un gran número de análogos en los últimos años, que ha conducido al establecimiento de relaciones estructura-actividad precisas y al desarrollo clínico de nuevos análogos de amplio espectro y buena biodisponibilidad.⁵⁴ Sin embargo, la actividad de estas quinolonas no es suficiente frente a determinados tipos de bacterias, resistentes a la mayoría de los antibióticos disponibles, o bien, aunque se encuentren entre los antibióticos conocidos de mayor potencia, exhiben otras propiedades que causan toxicidad e impiden su uso clínico. Por ello, en este trabajo de Tesis se propuso el establecimiento de una nueva aproximación sintética a una serie de quinolonas tricíclicas **III**, caracterizadas por la presencia del grupo farmacóforo 4-piridona-3-carboxilato-*N*-sustituido sobre los sistemas heterocíclicos **109** obtenidos mediante la isomerización térmica de los precursores *orto*-amino-vinilo **108**. La formación del grupo farmacóforo requerirá en este caso una descarboxilación en la posición 3, la oxidación de la posición 4 y la deshidrogenación de las posiciones 2 y 3.

Esquema 2.2: Nuevos sistemas heterotricíclicos del tipo "quinolona".



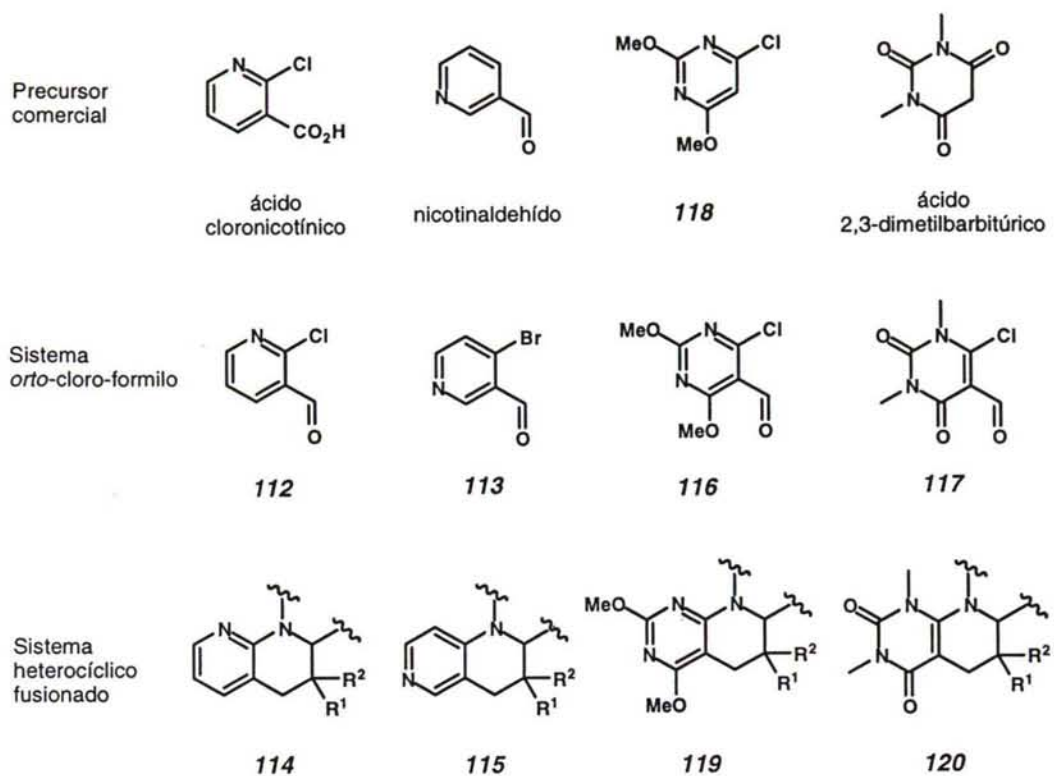
54 a) Ashina, Y.; Ishizaki, Y.; Suzue, S. *Prog. Drug Res.* **1992**, *38*, 57. b) Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B. *Adv. Drug Res.* **1991**, *21*, 39. c) Rosen, T. *Prog. Med. Chem.* **1990**, *27*, 235. d) *The 4-quinolones: Anti Bacterial Agents in Vitro*, (Crumplin, G.C. Ed.). Springer-Verlag, London, 1990.

Para la preparación de los compuestos **108**, sustratos de la isomerización térmica, se propone la utilización de los sistemas heterocíclicos adecuados con grupos *orto*-cloro-formilo, que por su naturaleza electrófila ambidentada podrán experimentar procesos de reacción con nucleófilos de nitrógeno y carbono de manera secuencial y selectiva, para originar los sistemas *orto*-amino-vinilo de interés. Los sistemas heterocíclicos con grupos *orto*-cloro-formilo son intermedios muy versátiles en química heterocíclica, de fácil preparación a partir de heterocicloalcanonas mediante la reacción de Vilsmeier-Haack. Por ello, existen numerosos precedentes en los que pirazoles ⁵⁵, piridinas ⁵⁶, quinolinas ⁵⁷ y pirimidinas ⁵⁸ o uracilos ⁵⁹, entre otros sistemas *orto*-cloroformilados, interaccionan con diversos reactivos para originar sistemas fusionados de pirrol ^{57b,58b,59}, furano ^{57b}, tiofeno ^{57b,59}, isoxazol ^{57b,59}, isotiazol ^{57b}, pirazol ^{57b}, piridina ^{56a-c,57b,58c,59}, pirimidina ^{57b,59}, pirano ^{57b}, tiopirano ^{54b}, benzoxazepinas ^{56d,57c} o benzotiazina ⁵⁹.

En este trabajo se pretende emplear la 2-cloro-3-formilpiridina **112** y la 4-bromo-3-formilpirimidina **113**, cuya preparación a partir del ácido 2-cloronicotínico y el nicotinaldehído, repectivamente, ha sido previamente descrita,⁶⁰ en la obtención de los sistemas *orto*-aminovinilo precursores de las 1,8- y 1,6-naftiridinas fusionadas **114** y **115**, mientras que la utilización de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina **116** y el 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo **117**, de fácil preparación a partir de la 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina **118** y el ácido 1,3-dimetilbarbitúrico,⁶¹ respectivamente, hará posible la preparación de diversas pirido[2,3-*d*]pirimidinas fusionadas **119** y **120**.

-
- 5 5 a) L'abbé, G.; Emmerrs, S.; Dehaen, N.; Dyllal, L.K. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 2553. b) Becher, J.; Oleson, P.H.; Knudsen, N.A.; Tofthund, H. *Sulfur Letters* **1986**, 175.
- 5 6 a) Read, M.W.; Ray, P.S. *J. Heterocycl. Chem.* **1995**, 32, 1595. b) Guiller, F.; Niveliers, F.; Godard, A.; Morsais, F.; Quéguiner, G.; Siddiqui, M.A.; Snieckus, V. *J. Org. Chem.* **1995**, 60, 292. c) Snieckus, V.; Wang, X. *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 4883. d) Simay, A.; Takács, K. *J. Heterocycl. Chem.* **1982**, 19, 809.
- 5 7 a) Alonso, M.A.; Blanco, M.M.; Avendaño, C.; Menéndez, J.C. *Heterocycles* **1993**, 10, 2315. b) Meth-Cohn, O. *Heterocycles* **1993**, 35, 539. c) Zecchini, G.P.; Torrini, I.; Paradisi, M.P. *Heterocycles* **1987**, 26, 2443.
- 5 8 a) Ple, N.; Yurck, A.; Fiquet, E.; Queguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 283. b) Seela, F.; Steker, H. *Heterocycles* **1985**, 23, 2521. c) Prajapati, D.; Sandu, J.S. *Synthesis* **1988**, 342.
- 5 9 Wamhoff, H.; Dzenis, J.; Hirota, K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, 55, 129.
- 6 0 a) Cha, J.S.; Kwon, S.S. *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5486. b) Kelly, T.R.; Xu, W.; Sundaresan, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6173.
- 6 1 a) Prajapati, D.; Sandhu, J.S. *Synthesis*, **1988**, 342. b) Ple, N.; Turck, A.; Fiquet, E.; Queguiner, G. *Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 283.

Esquema 2.3: Precursores comerciales y sistemas *orto*-cloro-formilo para la obtención de heterociclos fusionados.



DISCUSION DE RESULTADOS

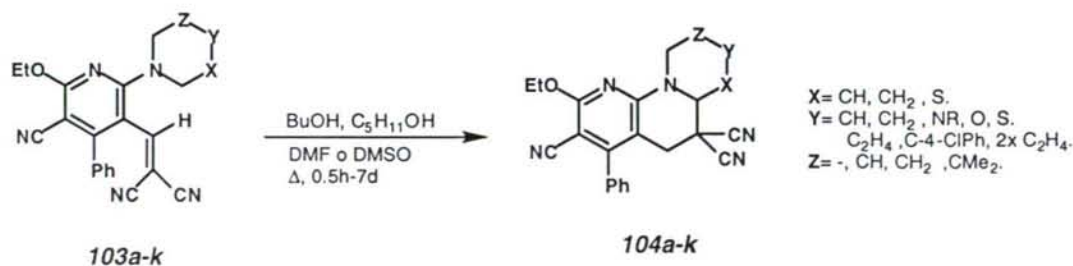
Prólogo

En esta discusión se exponen los resultados obtenidos en el estudio de la isomerización térmica, vía "efecto *terc-amino*", de aminopiridinas y aminopirimidinas con sustituyentes insaturados en la posición *orto*. Esta discusión se presenta dividida en dos secciones. La primera se ocupa de la preparación, a partir del ácido 2-cloronicotínico o el nicotinaldehído, de las 3-vinilpiridinas con grupos dialquilamino en las posiciones 2 y 4 (apartados 3.1.1, 3.1.2 y 3.3.1, 3.3.2, respectivamente, presentándose, a continuación los resultados obtenidos en la isomerización de dichos compuestos para dar lugar a las distintas naftiridinas (apartados 3.1.3 y 3.3.3). La segunda parte de la discusión se ocupa de la aplicación del "efecto *terc-amino*" en la preparación de pirido[2,3-*d*]pirimidinas fusionadas. Tras los apartados dedicados a la transformación de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina y del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico en sendas series de *o*-aminoviniluracilos y *o*-aminovinilpirimidinas, en los apartados 3.4.3 y 3.5.3 se describen los resultados obtenidos en el estudio de los procesos de isomerización de ambas series.

3.1. Síntesis de 1,8-naftiridinas fusionadas

Recientemente, miembros de este grupo de investigación han descrito un nuevo proceso de anelación mediante la extensión del "efecto *terc-amino*" sobre 2-amino-3-vinilpiridinas.^{52a} Así, mediante isomerización térmica de las piridinas persustituidas **103a-k** se obtienen las 1,8-naftiridinas **104a-k** (véase la introducción teórica, pág. 28), con buenos rendimientos.

Esquema 3.1: Isomerización térmica de 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas persustituidas.

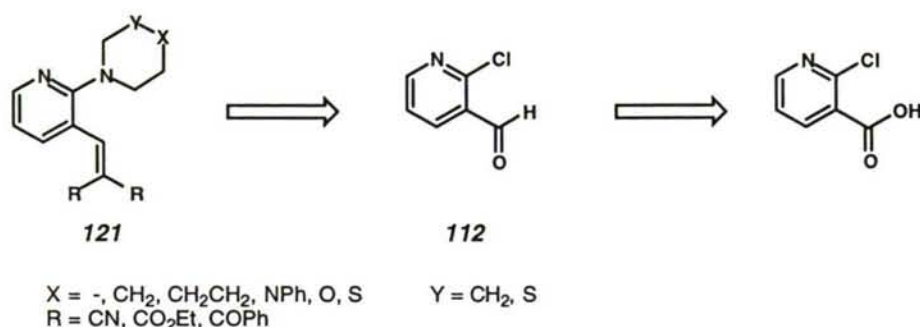


Tal y como se propuso en los objetivos, en este trabajo se pretende generalizar esta metodología para la preparación de sistemas fusionados similares y no sustituidos. Se pretende, por tanto, estudiar la posible isomerización térmica de las 2-amino-3-vinilpiridinas

121, sin sustituyentes sobre el anillo de piridina que modifiquen su reactividad o limiten el campo de aplicación de este procedimiento sintético.

Las 2-amino-3-vinilpiridinas **121** se obtendrán a partir de la 2-cloro-3-formilpiridina (**112**), obtenida, a su vez, del ácido 2-cloronicotínico.

Esquema 3.2: Esquema retrosintético para la obtención de 2-amino-3-vinilpiridinas.

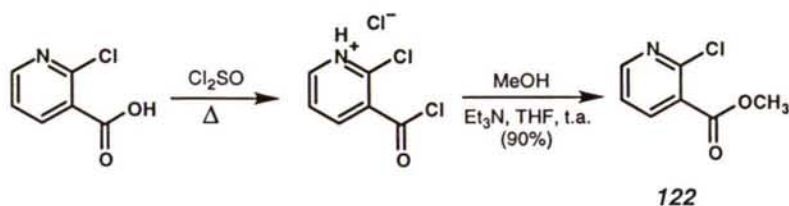


3.1.1. Obtención de la 2-cloro-3-formilpiridina

La 2-cloro-3-formilpiridina se ha preparado a partir del ácido 2-cloronicotínico mediante la adecuada transformación del grupo funcional de la posición 3 del anillo de piridina, que ha requerido una secuencia de dos etapas: esterificación del ácido y posterior reducción parcial del éster.

Al refluir el ácido 2-cloronicotínico en cloruro de tionilo se forma, como era de esperar, el cloruro de ácido correspondiente con un rendimiento cuantitativo. Aprovechando la reactividad de los cloruros de ácido y su facilidad para sufrir reacciones de adición-eliminación con nucleófilos, cuando se mezcla el cloruro del ácido 2-cloronicotínico con metanol, usando tetrahidrofurano como disolvente y trietilamina como base para neutralizar el cloruro de hidrógeno que se forma, se obtiene el éster metílico correspondiente en forma de aceite y con un rendimiento del 90%.

Esquema 3.3: Preparación del éster metílico **122**.

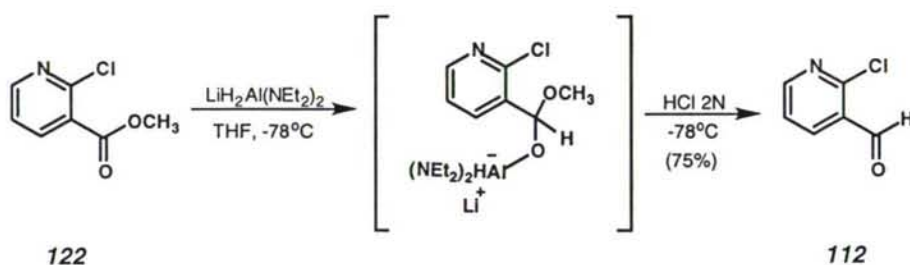


Los datos espectroscópicos (IR, EM, RMN) obtenidos para el compuesto **122** concuerdan con los correspondientes al éster metílico del ácido 2-cloronicotínico. Así, en el espectro de RMN de ^1H se puede observar la absorción correspondiente al grupo metoxilo,

como un singlete que integra por tres hidrógenos, con un desplazamiento químico de 3'93 ppm. En el espectro de infrarrojo se incluye una banda fuerte, sobre 1740 cm^{-1} y que debe corresponder a la vibración de tensión del grupo carbonilo.

La reducción del éster a aldehído se realizó de forma directa, adaptando el método desarrollado por Cha y col.^{60a} El tratamiento de la 2-cloro-3-metoxycarbonilpiridina con el hidruro de litio y bisdietilaminoaluminio (obtenido *in situ* por reacción del hidruro de litio y aluminio y dos equivalentes de dietilamina), en tetrahidrofurano a baja temperatura, seguido de la adición de tres equivalentes de ácido clorhídrico 2N a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$, origina la 2-cloro-3-formilpiridina (**112**) con un rendimiento del 75%. La utilización de temperaturas superiores a las indicadas conduce a una mezcla de productos de partida, reacción y sobrerreducido (alcohol). La presencia de dietilamina permite que sólo un equivalente de hidruro, de los dos que posee el reductor, presente la reactividad suficiente como para reducir el grupo éster a baja temperatura.

Esquema 3.4: Obtención de la 2-cloro-3-formilpiridina (**112**).

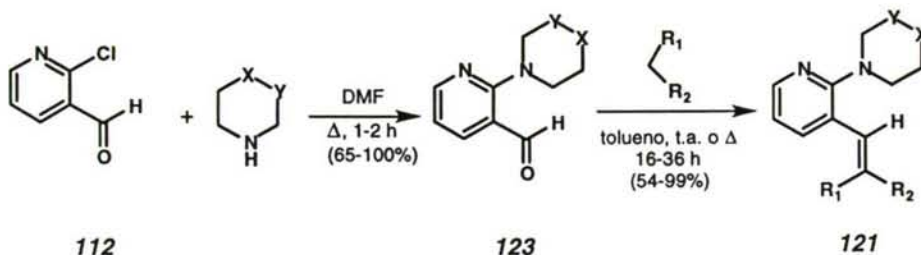


La comparación de los espectros de infrarrojo del éster de partida y del producto de reducción permite observar la sustitución de la banda sobre 1740 cm^{-1} , correspondiente a la vibración del grupo carbonilo del éster, por otra, también fuerte, sobre 1690 cm^{-1} , que debe ser consecuencia de la vibración del carbonilo del aldehído. La presencia del grupo formilo en el producto de reacción también se puede corroborar mediante RMN: el espectro de RMN de ^1H muestra como señal más significativa un singlete a $\delta = 10'43\text{ ppm}$ y el de RMN de ^{13}C una señal a $\delta = 189'1\text{ ppm}$, ambas características del grupo aldehído. Las absorciones del resto de los hidrógenos y de los carbonos del anillo son compatibles también con la estructura propuesta.

3.1.2. Obtención de las 2-amino-3-vinilpiridinas

La transformación de la 2-cloro-3-formilpiridina en las 2-amino-3-vinilpiridinas **121** se realizó en dos etapas mediante el tratamiento secuencial del compuesto **112** con las aminas de elección y el malononitrilo. Las 2-amino-3-formilpiridinas **123** fueron aisladas como intermedios con muy buenos rendimientos.

Esquema 3.5: Procedimiento general para la preparación de los sustratos de la isomerización térmica.



La naturaleza deficiente en carga del anillo de las cloropiridinas hace que el átomo de cloro sobre este sistema sea muy susceptible a la sustitución nucleófila, sobre todo aquel que esté situado en posiciones α y γ al átomo de nitrógeno. La mayoría de los procesos de pérdida de halógeno sobre anillos de piridina transcurren mediante un mecanismo de adición-eliminación en el que el nucleófilo se adiciona al átomo de carbono que soporta el halógeno, eliminándose el haluro a continuación.⁶²

Como era de esperar, la sustitución nucleófila del átomo de cloro de la 2-cloro-3-formilpiridina por las aminas de elección transcurre con facilidad, gracias al efecto atractor de carga del grupo formilo en posición *orto*. Así, el tratamiento de **112** con las dialquilaminas elegidas, en dimetilformamida a reflujo y en presencia de trietilamina como base auxiliar, conduce con relativa rapidez (1-2 horas) y con buenos rendimientos (65-100%) a las 2-*N,N*-dialquilamino-3-formilpiridinas **123a-g**, tal como se muestra en la tabla 3.1.

Esquema 3.6: Preparación de 2-amino-3-formilpiridinas.



62 Uff, B.C. *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Katrizky, A.R.; Rees, C.W. Eds.); Pergamon Press 1984, vol. 2, pág. 359.

Tabla 3.1: Condiciones de reacción y rendimientos obtenidos en la preparación de las 2-amino-3-formilpiridinas **123a-g**.

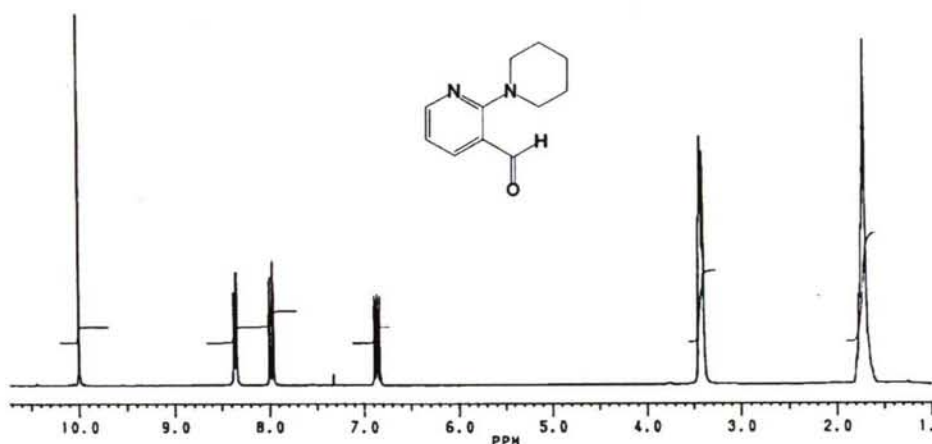
<i>123</i>	<i>amina</i>	X	Y	R (%)	t (h)
<i>a</i>	pirrolidina	-	CH ₂	90	2
<i>b</i>	piperidina	CH ₂	CH ₂	95	1'5
<i>c</i>	azepina	CH ₂ CH ₂	CH ₂	98	2
<i>d</i>	fenilpiperazina	NPh	CH ₂	88	1'75
<i>e</i>	morfolina	O	CH ₂	85	1
<i>f</i>	tiomorfolina	S	CH ₂	65	1
<i>g</i>	2-metilmorfolina	O	CHCH ₃	100	1

La estructura propuesta para los productos de reacción está totalmente de acuerdo con los datos espectroscópicos obtenidos. Los compuestos **123a-g** presentan en sus espectros de RMN de ¹H como señales típicas las absorciones de los protones en posición α al nitrógeno terciario, como singletes anchos o multipletes con desplazamientos comprendidos entre 3'40 y 3'77 ppm, mientras que las absorciones correspondientes a los carbonos adyacentes al nitrógeno terciario aparecen como singletes, con desplazamientos comprendidos entre 50'7 y 53'6 ppm, en los espectros desacoplados de RMN de ¹³C. Además, todos los compuestos de la serie **123a-g** presentan en sus espectros de RMN un patrón de señales característico en la zona aromática. Los protones en α y γ al átomo de nitrógeno del anillo de piridina resuenan como dobletes con desplazamientos comprendidos en los intervalos 8'31-8'41 y 7'93-8'02 ppm, respectivamente, mientras que los que se encuentran en posición β lo hacen en los intervalos 6'69-6'96 ppm. De modo similar, las absorciones de los carbonos α y γ al nitrógeno resuenan a 151'9-152'6 y 139'5-141'5 ppm, respectivamente, mientras que los carbonos que se encuentran en posición β lo hacen entre 111'7 y 116'2 ppm (véase la tabla 3.2). En la figura 3.1 se incluye, a modo de ejemplo, el espectro de RMN de ¹H obtenido para la 3-formil-2-piperidinpiridina (**123b**).

Tabla 3.2: Desplazamientos químicos observados en el anillo de piridina de los compuestos **123a-g**.

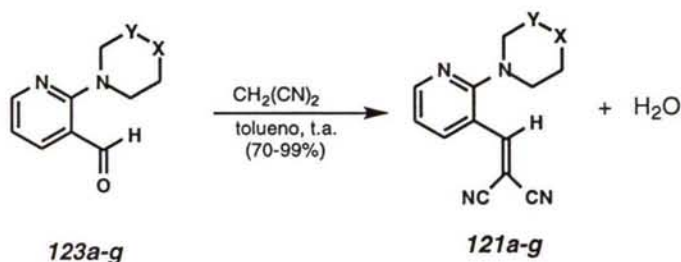
<i>123</i>	¹ H			¹³ C		
	α	β	γ	α	β	γ
<i>a</i>	8'31	6'69	7'93	152'6	111'7	141'5
<i>b</i>	8'36	6'85	7'97	152'4	115'4	139'5
<i>c</i>	8'35	6'76	7'98	151'9	112'4	141'5
<i>d</i>	8'41	6'92	8'02	152'5	116'1	140'6
<i>e</i>	8'40	6'96	8'02	152'4	116'0	140'9
<i>f</i>	8'39	6'95	8'02	152'4	116'2	140'6
<i>g</i>	8'35	6'91	7'97	152'6	116'0	141'1

Figura 3.1: RMN de ^1H de la 3-formil-2-piperidinpiridina (**123b**).



La transformación del grupo formilo en la posición 3 del anillo de piridina en un grupo vinilo se puede llevar a cabo mediante una condensación de Knoevenagel, en la que se utilice algún compuesto con un grupo metileno activado. Las reacciones de condensación de las 2-amino-3-formilpiridinas **123a-g** con malononitrilo transcurren a temperatura ambiente, y se completan tras la agitación de los reactivos durante uno o dos días. La formación de un doble enlace conjugado con el anillo de piridina y el nitrógeno del grupo amino puede justificar la fácil eliminación de agua, sin que sea necesario aumentar la temperatura del medio de reacción.

Esquema 3.7: Preparación de 2-amino-3-vinilpiridinas.

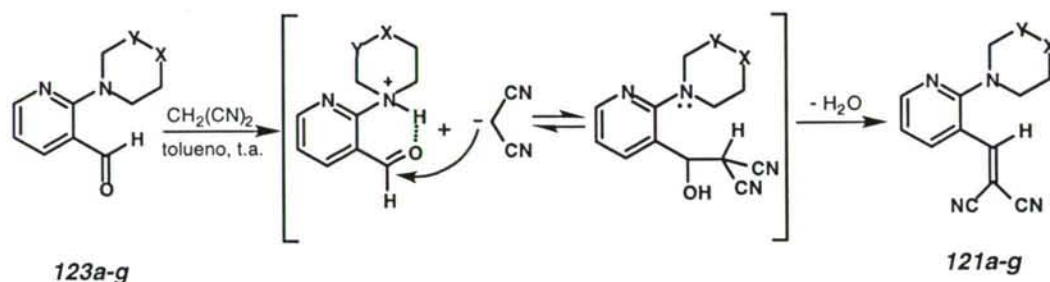


Las condensaciones de Knoevenagel se caracterizan por la utilización de aminas como catalizadores;⁶³ aunque en este caso no ha sido necesario su empleo. Este comportamiento diferente puede ser consecuencia de la presencia de un grupo formilo muy reactivo, con una electrofilia activada por el anillo de piridina, deficiente en carga, y por encontrarse poco impedido estéricamente (la posición 4 está libre). Además, el sustrato dispone de dos

63 a) Jones, G. *Org. React.* **1967**, *15*, 204. b) Ittyerah, P.I.; Mann, F.G. *J. Chem. Soc.* **1956**, 3179. c) Robertson, D.N. *J. Org. Chem.* **1960**, *25*, 47.

átomos de nitrógeno, en el anillo de piridina y en el grupo dialquilamino, suficientemente básicos para reaccionar con el malononitrilo. Por ello, la protonación del nitrógeno del grupo amino, podría acentuar la electrofilia del grupo carbonilo, tal y como se muestra en el esquema 3.8, mediante la formación de un enlace de hidrógeno intramolecular.

Esquema 3.8: Mecanismo de la introducción del grupo vinilo en la posición 3 del anillo de piridina.



Con el fin de analizar la posible influencia de los grupos atractores de electrones sobre la posición β del grupo vinilo en el proceso de isomerización térmica, se ensayaron otras condensaciones de la 3-formil-2-piperidinpiridina (**123b**), con malonato de dietilo, cianoacetato de etilo y dibenzoilmetano. En este caso es necesaria la catálisis de una amina para que transcurra la reacción de condensación. En la reacción con el malonato de dietilo y el dibenzoilmetano, es necesario, además, el calentamiento de la mezcla para que se observe la formación de las correspondientes 2-piperidin-3-vinilpiridinas (véase la tabla 3.3). En la reacción de **123b** con el cianoacetato de etilo se observa la formación de un único diastereoisómero del producto de condensación, cuya geometría no ha podido ser determinada.

Esquema 3.9: Obtención de los vinilderivados **124b-126b**.

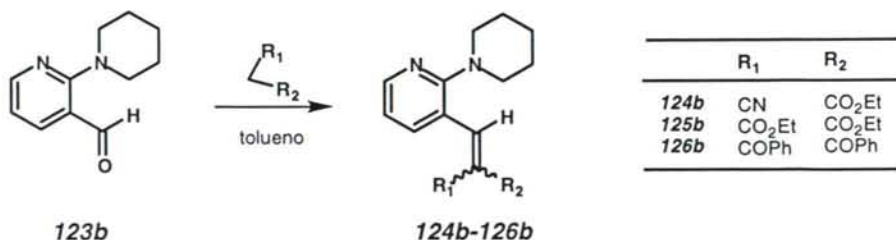


Tabla 3.3: Condiciones de reacción y rendimientos obtenidos en las reacciones de condensación de la 3-formil-2-piperidinpiridina (**123b**).

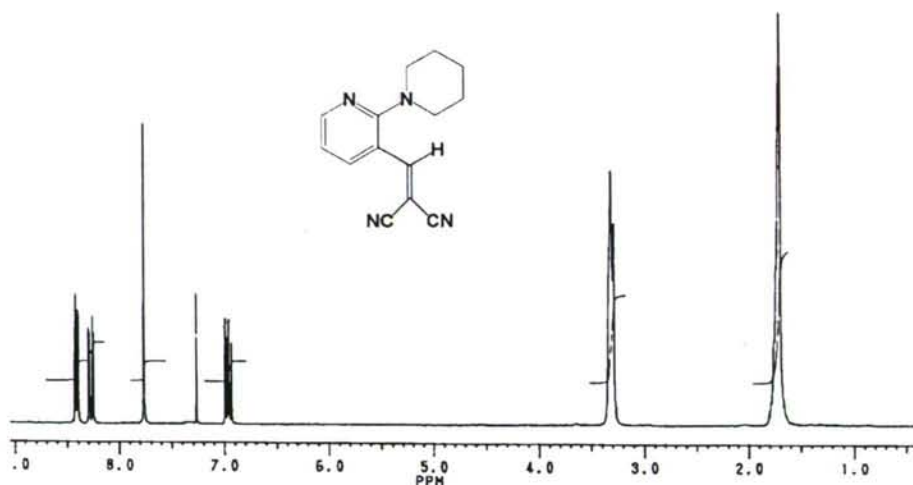
Compuesto	R ₁	R ₂	t (h)	T (°C)	R (%)
124b	CN	CO ₂ Et	24	t.a.	91
125b	CO ₂ Et	CO ₂ Et	4	ebull.	70
126b	COPh	COPh	6	ebull.	54

Los datos espectroscópicos obtenidos para los compuestos **121a-g** confirman las estructuras propuestas. Así, en los espectros de IR puede observarse una banda a $\nu = 2220 \text{ cm}^{-1}$ característica de los grupos ciano. En los espectros de RMN de ^1H aparece un singlete, correspondiente a la absorción de los protones en la posición α del grupo vinilo, con desplazamientos comprendidos entre 7'76 y 7'90 ppm. Los espectros de RMN de ^{13}C de los productos de condensación incluyen dos singletes correspondientes a las absorciones del grupo vinilo. Los carbonos en la posición α resuenan con desplazamientos comprendidos entre 156'4 y 158'8 ppm, mientras que los carbonos en la posición β lo hacen entre 77'8 y 82'4 ppm. Además, los espectros de RMN de ^{13}C también incluyen otros dos singletes correspondientes a ambos grupos ciano con desplazamientos químicos comprendidos entre 112'2 y 114'4 ppm. Todos los compuestos de la serie **121a-g** presentan en sus espectros de RMN un patrón de señales característico en la zona aromática. Los protones en α y γ al átomo de nitrógeno del anillo de piridina resuenan como dobletes con desplazamientos comprendidos en los intervalos 8'09-8'46 y 8'02-8'31 ppm, respectivamente, mientras que los que se encuentran en posición β lo hacen en los intervalos 6'72-7'07 ppm. De modo similar, los carbonos α y γ al nitrógeno resuenan entre 152'3-153'2 y 137'8-138'5 ppm, respectivamente, mientras que los carbonos que se encuentran en posición β lo hacen entre 113'1 y 117'4 ppm. En la figura 3.2 se incluye, a modo de ejemplo, el espectro de RMN de ^1H obtenido para la 3-(2,2-dicianovinil)-2-piperidinpiridina (**121b**).

En los espectros de RMN de las 2-piperidin-3-vinilpiridinas **124b-126b**, las señales de los protones en posición α del grupo vinilo, con desplazamientos comprendidos entre 7'60 y 8'30 ppm, y las de los carbonos en la misma posición, con desplazamientos comprendidos entre 149'2 y 152'4 ppm, que aparecen en ambos casos como singletes, son las más características.

Tabla 3.4: Desplazamientos químicos del anillo de piridina en las 2-amino-3-vinilpiridinas **121a-g** y **124b-126b**.

	^1H			^{13}C		
	α	β	γ	α	β	γ
121a	8'28	6'72	8'02	153'2	113'1	138'2
121b	8'41	6'96	8'26	152'9	116'4	137'8
121c	8'09	6'79	8'09	152'3	114'2	138'5
121d	8'46	7'05	8'31	152'9	116'4	137'9
121e	8'46	7'07	8'30	152'8	117'4	137'9
121f	8'44	7'05	8'30	152'4	117'3	137'9
121g	8'43	7'04	8'27	152'9	117'4	138'1
124b	8'36	6'93	8'32	151'5	116'2	137'9
125b	8'25	6'81	7'59	149'1	116'1	137'5
126b	8'16	6'67	7'60	149'2	116'3	138'4

Figura 3.2: RMN de ^1H de la 3-(2,2-dicianovinil)-2-piperidinpiridina (**121b**).

3.1.3. Isomerización térmica de las 2-amino-3-vinilpiridinas

Una vez alcanzada la preparación de las series **121a-g** y **124b-126b** de 3-vinilpiridinas con distintos grupos dialquilamino en la posición 2, se llevó a cabo su isomerización térmica, para estudiar la influencia del grupo dialquilamino y de los sustituyentes sobre el grupo vinilo del anillo de piridina en las condiciones, el rendimiento y la composición de los productos de la reacción.

De esta forma, al igual que para los derivados persustituidos **103a-k** (véase la introducción teórica, pág. 29), cuando las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **121a-g** se calientan en un disolvente polar, como la DMF o el DMSO, se forman las esperadas 1,8-naftiridinas fusionadas **114a-f** con marcadas diferencias en el tiempo de reacción, temperatura y rendimiento, tal y como se muestra en la tabla 3.5. El calentamiento de la 2-(2-metilmorfolin)-3-vinilpiridina **121g**, en DMF a ebullición o DMSO a 140 °C, provoca la reacción de ciclación y la formación de una mezcla compleja de diastereoisómeros que no han podido ser aislados.

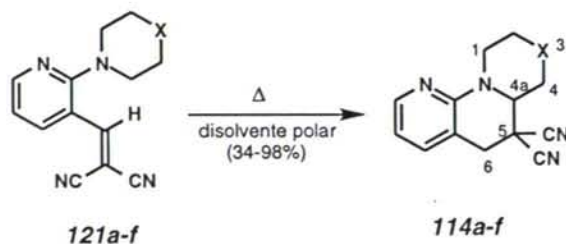
Esquema 3.10: Isomerización térmica de 2-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas **121a-f**.

Tabla 3.5: Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **121a-f**.

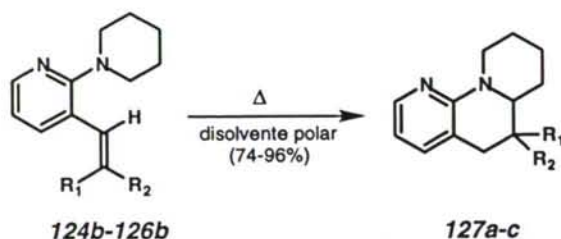
Precursor	Grupo amino	X	R ₁	R ₂	DMF ^a		DMSO ^b	
					t (h)	R (%)	t (h)	R (%)
121a	pirrolidinilo	-	CN	CN	2	73	3	98
121b	piperidino	CH ₂	CN	CN	4	84	1'5	97
121c	azepinilo	CH ₂ CH ₂	CN	CN	5	93	0'5	92
121d	N-4-fenilpiperazinilo	NPh	CN	CN	26	64	7	88
121e	morfolino	O	CN	CN	30	34	15	97
121f	tiomorfolino	S	CN	CN	33	41	18	98
121g	2-metilmorfolina	O	CN	CN			12	90

^a Calentamiento a ebullición.

^b Calentamiento a 140 °C.

Los datos espectroscópicos y los resultados de los análisis elementales obtenidos para los productos de reacción concuerdan con las estructuras propuestas. Así, sus espectros de resonancia magnética nuclear de protón muestran como señales características las absorciones correspondientes a los hidrógenos sobre los carbonos cabeza de puente (H-3a para el caso **a**, H-4a para los casos **b**, **d-f** o H-5a para el caso **c**) y las originadas por hidrógenos del grupo metileno en posición α al anillo de piridina (H-5, H-6 ó H-7). Los hidrógenos sobre los carbonos cabeza de puente aparecen como dobles dobletes o multipletes a desplazamientos comprendidos entre 3'55 y 4'57 ppm, mientras que los hidrógenos sobre el carbono en posición α al anillo de piridina aparecen como singletes con desplazamientos comprendidos entre 3'21 y 3'55 ppm. En los espectros de RMN de ¹³C con desacoplamiento de protón, los carbonos cabeza de puente aparecen como singletes, con desplazamientos comprendidos entre 56'6 y 62'6 ppm, como cabría esperar para este tipo de estructuras. Las señales de los carbonos en α al anillo de piridina se encuentran en el intervalo 27'1-37'6 ppm.

De manera similar a los compuestos **121**, el calentamiento de las 2-piperidin-3-vinilpiridinas **124b-126b** en disolventes polares (DMSO a 140 °C) origina las correspondientes pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridinas **127a-c** con marcadas diferencias en los tiempos de reacción y en el rendimiento del proceso (véase la tabla 3.6) dependiendo de los sustituyentes presentes en la posición β del grupo vinilo. La isomerización de la 2-ciano-2-etoxicarbonilpiridina **124b** da lugar a la formación de dos 1,8-naftiridinas diastereoisómeras, en una proporción 3:1, siendo aislado el isómero mayoritario mediante cristalización.

Esquema 3.11: Isomerización térmica de las 2-piperidin-3-vinilpiridinas **124b-126b**.**Tabla 3.6:** Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de las 2-piperidin-3-vinilpiridinas **124b-126b**.

Precursor	Grupo amino	X	R ₁	R ₂	DMSO (140 °C)	
					t (h)	R (%)
124b	piperidino	CH ₂	CN	CO ₂ Et	6'5	96
125b	piperidino	CH ₂	CO ₂ Et	CO ₂ Et	51	74
126b	piperidino	CH ₂	COPh	COPh	11'5	95

En las figuras 3.3 y 3.4 se incluyen, a modo de ejemplo, los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C obtenidos para el 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114b**).

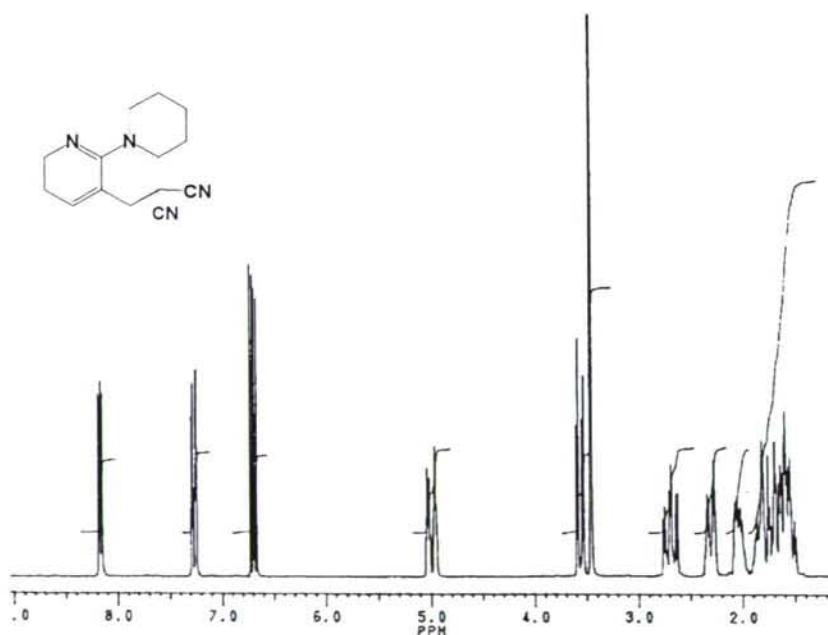
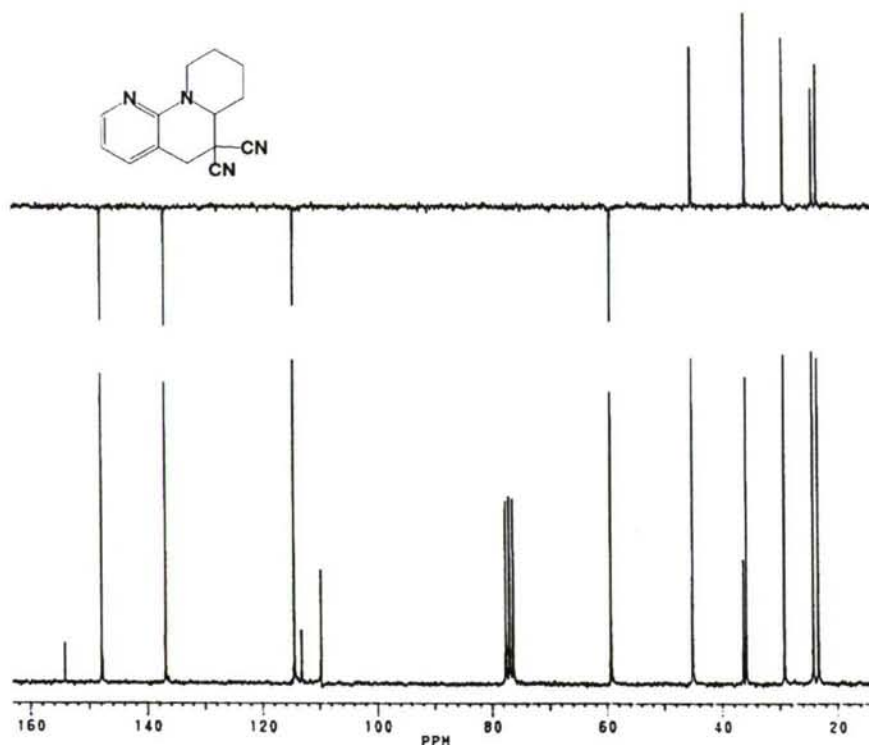
Figura 3.3: Espectro de RMN de ¹H obtenido para **114b**.

Figura 3.4: Espectro de RMN de ^{13}C obtenido para **114b**.

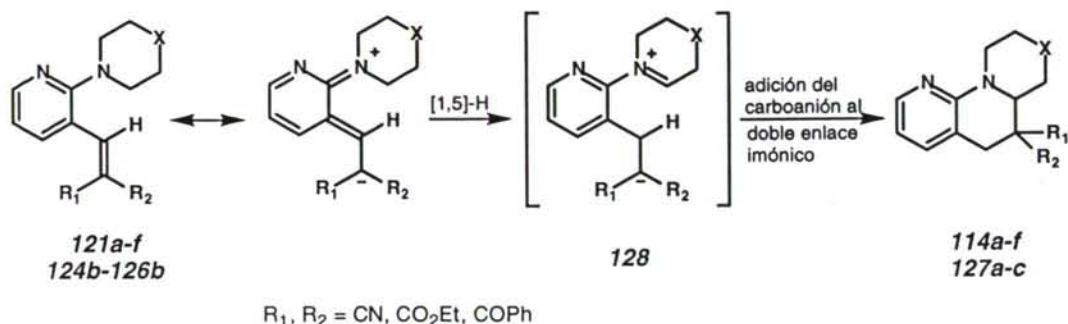
Discusión de los resultados:

La isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **121a-f** y **124b-126b**, al igual que para otras piridinas persustituidas⁵² debe transcurrir mediante dos reacciones consecutivas, de forma similar a la descrita para las 2-vinildialquilanilinas, sus correspondientes análogos carbocíclicos.³⁵ La primera etapa comprende un desplazamiento sigmatrópico [1,5] de hidrógeno desde un grupo α -metileno al nitrógeno del grupo dialquilamino de los compuestos **121a-f** ó **124b-126b**, para originar un intermedio 1,5-dipolar **128** con su "extremo negativo" estabilizado por la presencia de dos grupos atractores de electrones (véase el esquema 3.12, en la siguiente página). A continuación, el átomo de carbono cargado negativamente se adiciona intramolecularmente sobre el doble enlace imónico, originándose los productos ciclados **114a-f** o **127a-c**.

52 a) Ojea, V.; Peinador, C.; Quintela, J.M. *Synthesis* **1992**, 798. b) Ojea, V.; Quintela, J.M. *Heterocycles* **1993**, 36, 1337.

35 Groenen, L.C.; Verboom, W.; Nijhuis, W.H.N.; Reinhoudt, D.N.; Van Hummel, G.J.; Feil, D. *Tetrahedron* **1988**, 44, 4637.

Esquema 3.12: Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de las 2-dialquilamino-3-vinilpiridinas **121a-f** y **124b-126b**.



Este mecanismo permite explicar las diferencias observadas en la reactividad de los compuestos **121a-f** y **124b-126b**. La adición del carbanión al doble enlace imónico debe transcurrir con gran rapidez, ya que se encuentra favorecida por la atracción electrostática entre cargas opuestas (en los extremos del intermedio dipolar). De este modo, la primera etapa, que implica la formación del intermedio dipolar, será la etapa determinante del proceso y los factores que contribuyan a estabilizar dicho intermedio deben, por tanto, aumentar la velocidad de la reacción.

Los tiempos de reacción necesarios para completar la isomerización de las 2-amino-3-vinilpiridinas **121a-f** son sólo ligeramente inferiores a los observados para compuestos análogos persustituidos.^{52a} Este resultado se puede interpretar asumiendo una estabilidad similar para el extremo positivo de los intermedios dipolares **128** y de los análogos persustituidos en el anillo de piridina. Por lo tanto, la densidad electrónica en el sistema π del anillo de piridina debe ser similar en ambos casos.

Las diferencias encontradas en el comportamiento de los compuestos **121a-f** frente a la isomerización pueden racionalizarse considerando la influencia de las características estereoelectrónicas del grupo X en la estabilidad relativa de los intermedios dipolares **128**. El aumento del tiempo de reacción requerido para completar la isomerización térmica de los compuestos **121** a medida que aumenta el carácter electronegativo de X en el grupo dialquilamino (CH_2 en piperidino < N en piperazinilo < O en morfolino) se puede considerar como una consecuencia de la progresiva desestabilización del "extremo positivo" de los intermedios dipolares. Por otro lado, el tamaño del grupo X parece influir también en la reactividad de los compuestos **121a-f**. El intermedio dipolar (o el estado de transición que conduce a él) debe ser más estable a medida que el sustituyente dialquilamino desarrolle con mayor facilidad un doble enlace conjugado con el anillo de piridina. En consecuencia, el tiempo de reacción se incrementa en el orden piperidino < piperazinilo < morfolino, tanto si la reacción se realiza en DMF como si se realiza en DMSO. En la isomerización de los

52a Ojea, V.; Peinador, C.; Quintela, J.M. *Synthesis* 1992, 798.

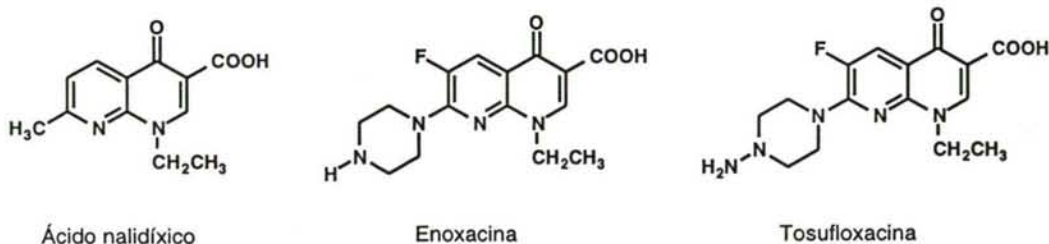
compuestos **121**, el tiempo de reacción aumenta en la secuencia azepinilo < piperidino < pirrolidinilo cuando se utiliza DMSO a 140 °C como disolvente, pero la tendencia es la opuesta cuando la ciclación se lleva a cabo en DMF a ebullición.

Las diferencias en la reactividad frente a la isomerización de los compuestos **124b-126b** pueden racionalizarse considerando la influencia de los sustituyentes del grupo vinilo en la estabilidad relativa de los intermedios dipolares **128**. A medida que aumenta el carácter electronegativo de los sustituyentes en la posición β del vinilo (en el orden $\text{CO}_2\text{Et} < \text{PhCO} < \text{CN}$) aumenta la estabilidad del extremo negativo del intermedio dipolar o de los estados de transición que conducen a él y, por tanto, se acelera la reacción.

3.2. Síntesis de derivados del ácido nalidíxico

Desde el descubrimiento de las propiedades antibacterianas del ácido nalidíxico,⁶⁴ la actividad biológica de las 1,8-naftiridinas ha sido profusamente estudiada y, desde entonces, han aparecido numerosas publicaciones que describen la preparación y las propiedades mostradas por sus diferentes derivados,⁶⁵ algunos de los cuales, como la enoxacina ⁶⁶ o la tosufloxacina ⁶⁷ ocupan un lugar destacado en el arsenal terapéutico. La actividad de estos compuestos se debe a la inhibición de la DNA-girasa, enzima esencial en los procesos de replicación en bacterias.⁶⁸

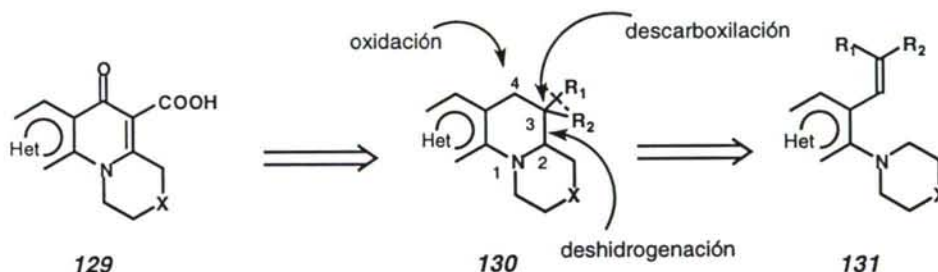
Figura 3.5: Estructuras del ácido nalidíxico y de algunos de sus derivados.



- 64 Leshner, G.Y.; Froelich, E.J.; Gruett, M.D.; Bailey, J.H.; Brundage, R.P. *J. Med. Chem.* **1962**, *5*, 1063.
- 65 a) Yamashita, Y.; Ashizawa, T.; Morimoto, M.; Nakano, H. *Cancer Res.* **1992**, *52*, 2818. b) Robinson, M.J.; Martin, B.A.; Gootz, T.D.; McGuirk, P.R.; Moyrthihan, M.; Sutcliffe, J.A.; Osheroff, N. *J. Biol. Chem.* **1991**, *266*, 14585. c) Elsea, S.H.; Osheroff, N.; Nitiss, J.L. *J. Biol. Chem.* **1992**, *267*, 13150. d) Wentland, M.P.; Leshner, G.Y.; Renman, M.; Gruett, M.D.; Singh, B.; Aldons, S.C.; Dorff, P.H.; Rake, J.B.; Conghlin, S.A. *J. Med. Chem.* **1993**, *36*, 2801. e) *The New Generation of Quinolones* (Simpson, C.; Heitz, C.L.; Domagala, J.M. Eds.). Marcel Dekker, New York, 1990. f) Reviews: J.S. Wolfson and D.C. Hooper, *Quinolone Antimicrobial Agents*, American Society for Microbiology, Washington D.C. 2^a Ed., 1993; D.T.W. Chu, *Exp. Opin. Ther. Patents*, **1996**, *6*, 711; P.B. Fernandes, *Quinolones*, J.R. Prous, S.A. Barcelona, 1989; S. Radl and D. Bouzard, *Heterocycles* **1992**, *34*, 2143.
- 66 Matsumoto, J.; Miyamoto, T.; Minamida, A.; Nishimura, H. *J. Med. Chem.* **1984**, *27*, 292.
- 67 Chu, D.T.W.; Fernandes, P.B.; Claiborne, A.K.; Pihuleac, E.; Nordeen, C.W.; Maleczka, R.E.; Pernet, A.G. *J. Med. Chem.* **1985**, *28*, 1558.
- 68 a) O'Connor, M.B.; Malamy, M.H. *J. Mol. Biol.* **1985**, *181*, 545. b) Crumplin, G.C.; Kenwright, M.; Hirst, T. *J. Antimicrob. Chemother.* **1984**, *13* (supp. B), 9. c) Shew, L.L.; Mitscher, L.A.; Shamara, P.N.; O'Donnell, T.J.; Chu, D.T.W.; Cooper, C.S.; Rosen, T.; Pernet, A.G. *Biochemistry* **1989**, *28*, 3886.

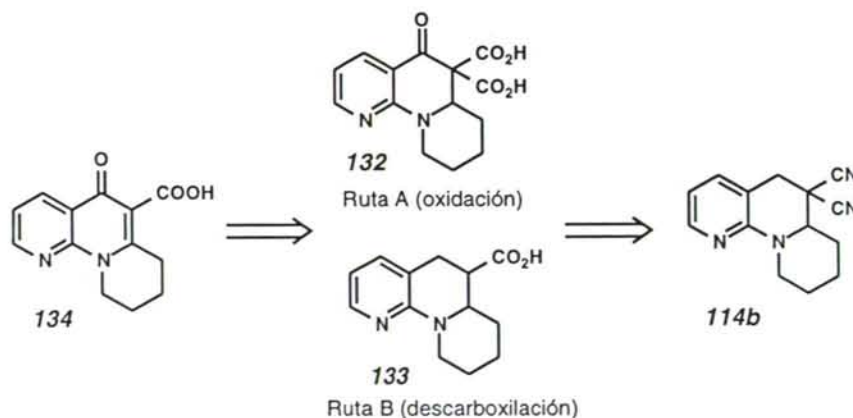
Por ello, nos pareció interesante tratar de establecer una aproximación sintética a una serie de nuevas quinolonas del tipo **129**, con potencial actividad antibiótica, caracterizadas por la presencia del grupo farmacóforo 4-piridona-3-carboxilato-*N*-sustituido sobre un sistema heterocíclico derivado de naftiridina o piridopirimidina. Nuestra aproximación se fundamenta en la transformación de los sistemas heterocíclicos **130**, que pueden ser convenientemente preparados mediante la isomerización térmica, con "efecto *terc*-amino", de los correspondientes sistemas *orto*-amino-vinilo precursores **131**. La formación del grupo farmacóforo requiere una descarboxilación en la posición 3, la oxidación de la posición 4 y la deshidrogenación en las posiciones 2 y 3.

Esquema 3.13: Esquema retrosintético para la obtención de derivados del ácido nalidíxico a partir de los compuestos **131**.



Como sistema heterocíclico modelo para estudiar la viabilidad de la estrategia sintética propuesta se eligió la pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridina **114b**, que se obtiene con facilidad y en buen rendimiento a partir del ácido 2-cloronicotínico, tal como se ha descrito en el apartado 3.1.3 de esta discusión. Sobre el modelo **114b** se han estudiado dos aproximaciones distintas. En la primera de ellas (ruta A en el esquema 3.14), se propone llevar a cabo una oxidación inicial en la posición 4 y sobre la piridona resultante (**132**) realizar la descarboxilación y la deshidrogenación. De forma alternativa, puede plantearse una ruta que comprenda inicialmente la descarboxilación de **114b**, para llevar a cabo la funcionalización adecuada en las posiciones 2, 3 y 4 de un intermedio del tipo **133** (ruta B).

Esquema 3.14: Aproximaciones propuestas para la síntesis de la naftiridona **134**.



A) Aproximación a la síntesis de la naftiridona **134** mediante la oxidación inicial del precursor **114b**.

La oxidación de grupos metileno en posición bencílica, para obtener las correspondientes cetonas, puede llevarse a cabo con múltiples reactivos. Los oxidantes más corrientemente utilizados son los óxidos de Cr(VI) y Mn(VII), en distintos disolventes y condiciones.

En la oxidación de indenos y tetralinas a las correspondientes indanonas y tetralonas se ha empleado, de forma tradicional, el trióxido de cromo, bien en ácido acético⁶⁹ o en mezclas de acetona y ácido sulfúrico (reactivo de Jones),⁷⁰ normalmente a temperatura ambiente. Los mayores inconvenientes de estos reactivos radican en la necesidad de utilizar grandes excesos del oxidante (concretamente hasta 6 equivalentes) y del disolvente, así como de largos períodos de reacción. En la búsqueda de condiciones que aceleren el proceso de oxidación bencílica con óxidos de cromo (VI) se han descrito, más recientemente, las ventajas de las combinaciones del clorocromato de piridinio y la celita (en benceno a reflujo),⁷¹ o del clorocromato de dipiridinio en acetona⁷⁰ o con peróxido de *tert*-butilo y celita (a temperatura ambiente en benceno)⁷².

También existen numerosos precedentes en la oxidación de grupos metileno en posición bencílica mediante la utilización de permanganato.⁷³ De nuevo, la mayor limitación en la aplicación de este oxidante se debe a la baja solubilidad de muchos sustratos orgánicos en el medio acuoso. Se han descrito oxidaciones eficaces de carbonos secundarios y terciarios en posición bencílica mediante la utilización de permanganato de potasio y condiciones de transferencia de fase⁷⁴ y de permanganato de benciltrietilamonio,⁷⁵ aunque por su mayor simplicidad, selectividad y seguridad, destaca el uso del permanganato de potasio y trietilamina en medio ácido.⁷⁶

Cuando intentamos oxidar la naftiridina tricíclica **114b** con el objetivo de conseguir una cetona en posición 4, cuya descarboxilación y posterior deshidrogenación originase el esperado derivado del ácido nalidíxico, no se obtuvo el resultado deseado. La reacción de **114b** con diferentes oxidantes, como el reactivo de Jones en acetona a temperatura ambiente, el KMnO₄ y trietilamina en medio ácido o *tert*-butilhidroperóxido y PDC en tolueno a temperatura ambiente, dan resultados negativos: se originan mezclas complejas de productos de reacción, y únicamente se recupera un pequeño porcentaje del compuesto de partida.

69 Burnham, J.W.; Duncan, W.P.; Eisenbraun, E.J.; Keen, G.W.; Hamming, M.C. *J. Org. Chem.* **1974**, *39*, 1416.

70 Rangarajan, R.; Eisenbraun, E.J. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 2435-2438.

71 Rathore, R.; Saxena, N.; Chandrasekaran, S. *Synth. Commun.* **1986**, *16*, 2435.

72 Chidambaram, N.; Chandrasekaran, S. *J. Org. Chem.* **1987**, *52*, 5048-5051.

73 Arndt, D. *Manganese Compounds as Oxidizing Agents in Organic Chemistry* (Open Court Publishing Company). La Salle Illinois, 1981, Capítulo 5, 183-318 y referencias allí citadas. b) Fatiadi, A.J. *Synthesis* **1987**, 85.

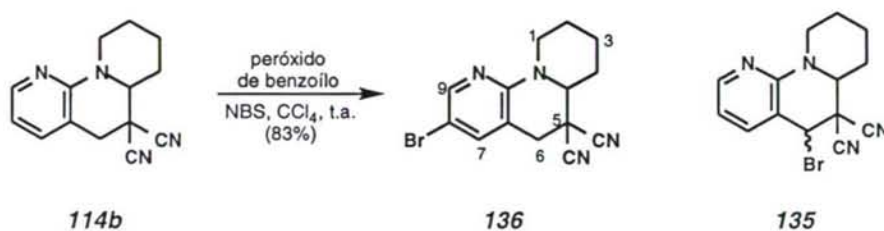
74 Gannon, S.M.; Krause, J.G. *Synthesis* **1987**, 915.

75 Schmidt, H.J.; Schöfer, H.J. *Angew. Chem., Int. Ed. Engl.* **1979**, *18*, 68 y 787.

76 Liu, L.K.; Li, W.-S. *Synthesis* **1989**, 293.

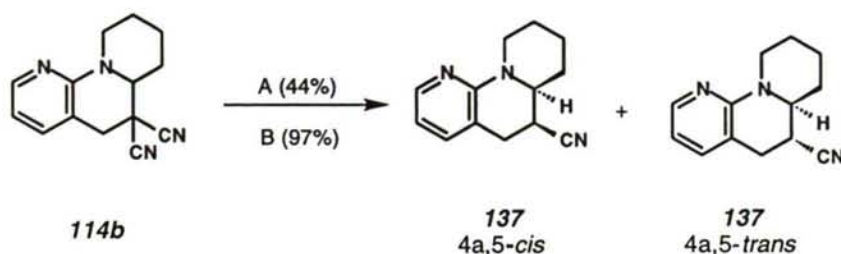
A la vista de los malos resultados obtenidos en el tratamiento de la naftiridina **114b** con reactivos oxidantes de Mn y Cr, se planteó una oxidación distinta, que implicase un proceso de sustitución radicalaria en la posición bencílica. La sustitución de uno de los átomos de hidrógeno de dicha posición por bromo daría lugar a la formación del intermedio **135**, susceptible de reaccionar con nucleófilos oxigenados. De acuerdo con este planteamiento, se llevó a cabo el tratamiento de **114b** con *N*-bromosuccinimida y peróxido de benzoilo en tetracloruro de carbono a temperatura ambiente. Tras la agitación de la mezcla durante 2 horas se observó una completa transformación del producto de partida en un único producto de reacción. El espectro de masas del producto de reacción incluía picos con la distribución isotópica característica de los productos monobromados y la relación masa/carga adecuada para el producto de sustitución. Sin embargo, en el espectro de RMN de ^1H del producto de bromación, además de las señales características del anillo de piperidina, se incluía un singlete con un desplazamiento de 3'46 ppm que integraba por dos protones, y que debía corresponder al grupo metileno en la posición bencílica que se deseaba sustituir. Por otro lado, en la zona aromática se observó la presencia de dos multipletes, con constantes de acoplamiento muy pequeñas y, que integrando por dos protones, indicaban la presencia de un sustituyente en la posición β al nitrógeno. Basándose en estos datos espectroscópicos, se concluyó que la bromación había afectado al anillo de piridina, en lugar de transcurrir sobre la posición bencílica, para dar lugar a la formación del compuesto **136**, que se aisló con un rendimiento del 83%. El resto de los datos espectroscópicos obtenidos para el producto de bromación concuerdan con la estructura propuesta.

Esquema 3.15: Obtención de **136** mediante bromación de **114b**.



B) Aproximación a la síntesis de la naftiridona **134** mediante descarboxilación del precursor **114b**.

La naftiridina **114b** presenta un grupo dinitrilo geminal, que mediante hidrólisis puede originar un ácido 1,3-dicarboxílico susceptible de experimentar una descarboxilación con facilidad. De acuerdo con esta posibilidad, cuando se calentó la naftiridina **114b** en ácido clorhídrico concentrado a ebullición durante 1 hora, tras la elaboración y purificación del crudo de reacción se obtuvo una mezcla de los 1,8-naftiridin-5-carbonitrilos 4a,5-*cis*-**137** y 4a,5-*trans*-**137**, en relación 1:1, con un rendimiento del 44% (véase el esquema 3.16).

Esquema 3.16: Descarboxilación del precursor **114b**.A: HCl 12M, Δ , 1h;B: a) Bu_3SnH , AIBN, tolueno, 130°C . b) DBU

Aunque no se dispone de muchos métodos para llevar a cabo la extrusión de los grupos ciano, en la bibliografía se describe la eliminación reductora de grupos ciano sobre dinitrilos geminales mediante procesos radicalarios promovidos por el hidruro de tributilestaño⁷⁷ o el yoduro de samario.⁷⁸ Siguiendo el procedimiento establecido por Gerlach para la descianación radicalaria de tetrahydroquinolinas,⁷⁹ el calentamiento en tolueno de la naftiridina **114b** con un equivalente de hidruro de tributilestaño, en presencia de una cantidad catalítica de azaisobutironitrilo, permite obtener, tras la elaboración de la reacción con 1,8-diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno, una mezcla de los 1,8-naftiridin-5-carbonitrilos **137** 4a,5-*cis* y 4a,5-*trans*, en relación 3:1, con un rendimiento excelente. Tras la separación de ambos isómeros mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, la cristalización del isómero mayoritario en etanol suministró cristales adecuados para su estudio mediante difracción de rayos X de monocristal.

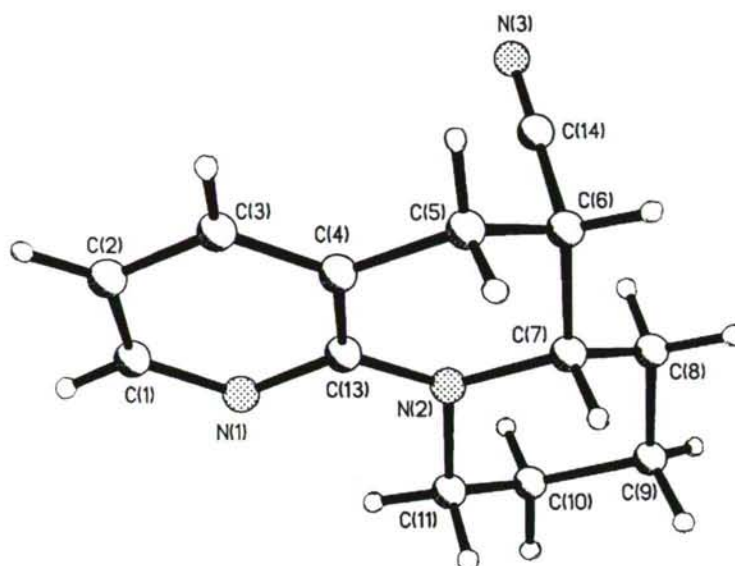
La estructura determinada mediante el análisis del patrón de difracción de rayos X del naftiridin-5-carbonitrilo obtenido como isómero mayoritario se muestra en la figura 3.6. En el cristal, dicho isómero muestra un nitrógeno terciario plano, que permite adoptar una conformación silla al grupo piperidino y conformación semisilla al anillo de tetrahidropiridina. El grupo ciano en la posición 5 se encuentra en disposición axial, formando un ángulo diedro (C(14)-C(6)-C(7)-C(8)) de 112.9° con el carbono en la posición 4, vecinal. Por tanto, la configuración relativa del isómero mayoritario queda determinada como 4a,5-*cis*.

77 Curran, D.P.; Seong, C.M. *J. Am. Chem. Soc.* **1990**, *112*, 9401.

78 Kang, H.-Y.; Hong, W.S.; Cho, Y.S.; Koh, H.Y. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 7661.

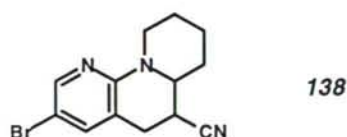
79 Gerlach, U. *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 5159.

Figura 3.6: Estructura determinada para el cristal del naftiridin-5-carbonitrilo 4a,5-*cis*-137.



Una vez preparado y caracterizado el carbonitrilo **137** se ensayó su oxidación. Al tratar **137** con *tert*-butilhidroperóxido y PDC, en tolueno a temperatura ambiente o a ebullición, o con el reactivo de Jones, en acetona a temperatura ambiente, se obtienen mezclas complejas de productos. Sin embargo, cuando se trata con NBS y peróxido de benzofilo en tetracloruro de carbono a temperatura ambiente o a ebullición, se obtiene el producto bromado en el anillo de piridina **138**.

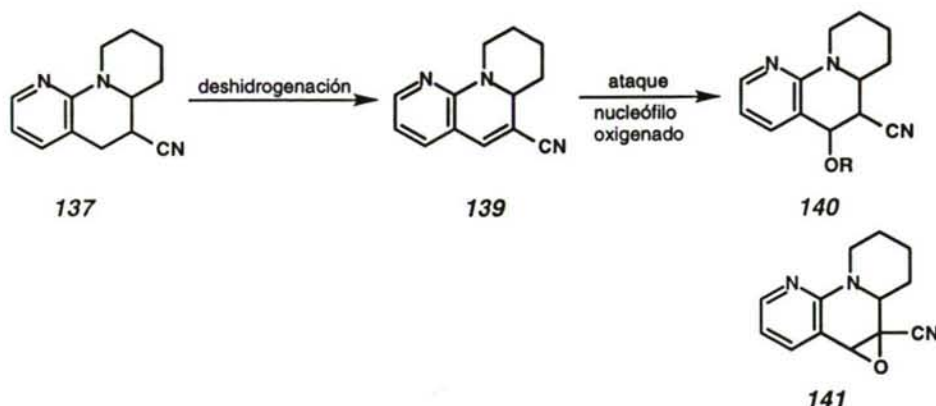
Figura 3.7: Estructura del 8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**138**).



Dado que no se alcanzó la oxidación bencílica de las naftiridinas **137**, se propuso avanzar en la síntesis de las quinolonas mediante una funcionalización alternativa en la posición 4, que activase posteriores transformaciones. Para ello, se planteó una deshidrogenación en las posiciones 5 y 6 de la naftiridina **137**, resultado del proceso de descarboxilación, haciendo uso de la reactividad en la posición α del grupo nitrilo. Dicha deshidrogenación podría permitir la formación regioselectiva del nitrilo α,β -insaturado **139**, en el que existe conjugación con el anillo de piridina. Tras la deshidrogenación de las posiciones 5 y 6, se estudiaría el ataque de un nucleófilo oxigenado al sistema α,β -insaturado, que podría dar

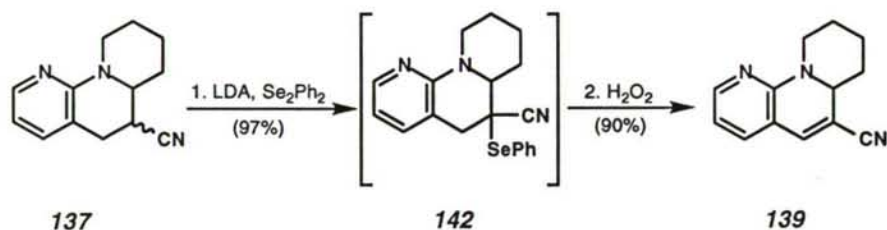
lugar a intermedios más avanzados como **140** y **141**.

Esquema 3.17: Deshidrogenación y posterior ataque nucleófilo oxigenado sobre **137**.

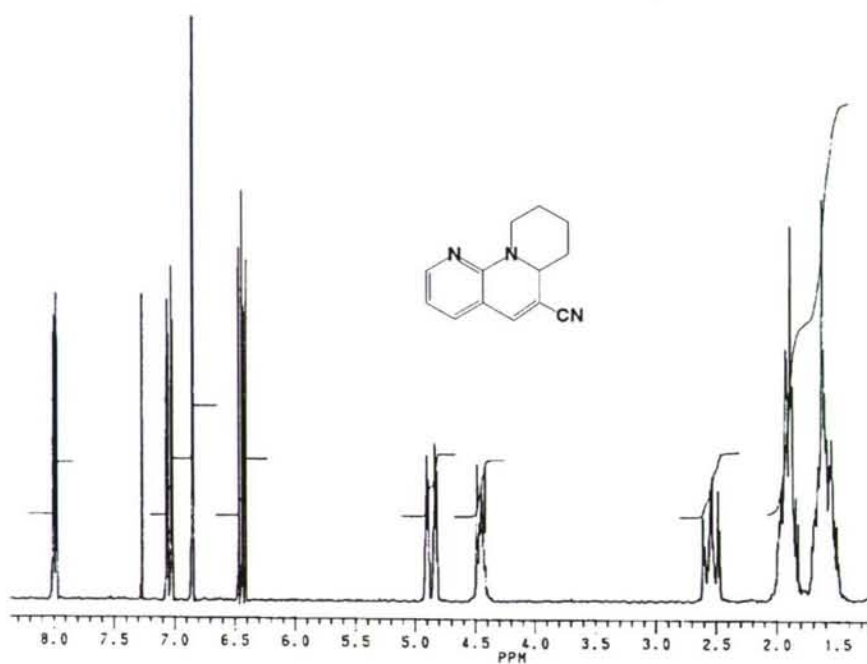
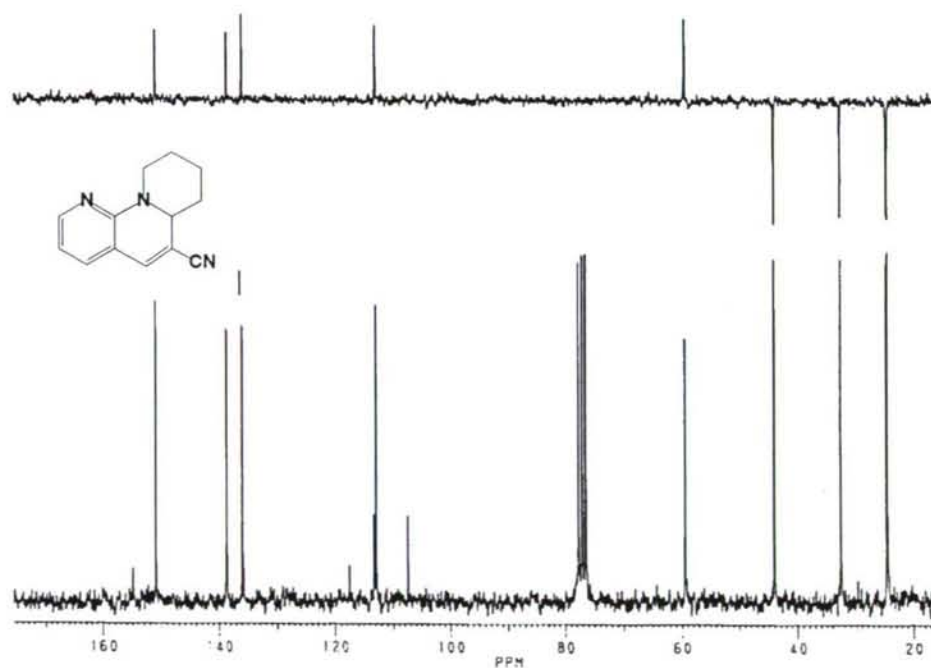


Para llevar a cabo la deshidrogenación, se consideró la formación y descomposición de un selenóxido intermedio. De esta forma se hizo reaccionar el intermedio **137** con diseleniuro de difenilo y diisopropilamido de litio y se obtuvo el correspondiente fenilselenoderivado **142** con un rendimiento del 97%. La oxidación de este último con peróxido de hidrógeno, permite obtener, por eliminación *sin* de ácido fenilselenénico en el selenóxido intermedio, el nitrilo α,β -insaturado **139** con un rendimiento del 90%.

Esquema 3.18: Deshidrogenación del nitrilo **137**.



La estructura del compuesto **139** se confirma mediante el análisis de sus datos espectroscópicos. En el espectro de RMN de ¹H se incluye un singlete a $\delta = 6.85$ ppm correspondiente al protón en posición 6, mientras que en el espectro de RMN de ¹³C se incluye una señal a $\delta = 140.0$ ppm que corresponde a la resonancia del átomo de carbono en posición 6. El resto de las señales observadas en los espectros de RMN de ¹H y de ¹³C son compatibles con la estructura propuesta. En las figuras 3.8 y 3.9 se incluyen los espectros de RMN de ¹H y de RMN de ¹³C para el 2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**139**).

Figura 3.8: Espectro de RMN de ^1H obtenido para **139**.Figura 3.9: Espectro de RMN de ^{13}C obtenido para **139**.

A continuación se ensayó la epoxidación del intermedio **139**. De esta forma, cuando el carbonitrilo **139** se trata con peróxido de hidrógeno, en metanol en presencia de carbonato sódico y a diferentes temperaturas, no se forma el epóxido deseado sino la carboxamida **143**, cuyo espectro de RMN de ^1H se incluye en la figura 3.10.

Esquema 3.19: Formación de la carboxamida **143**.

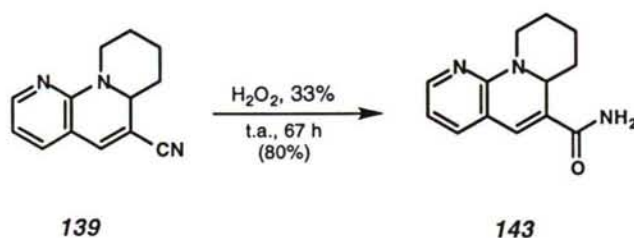
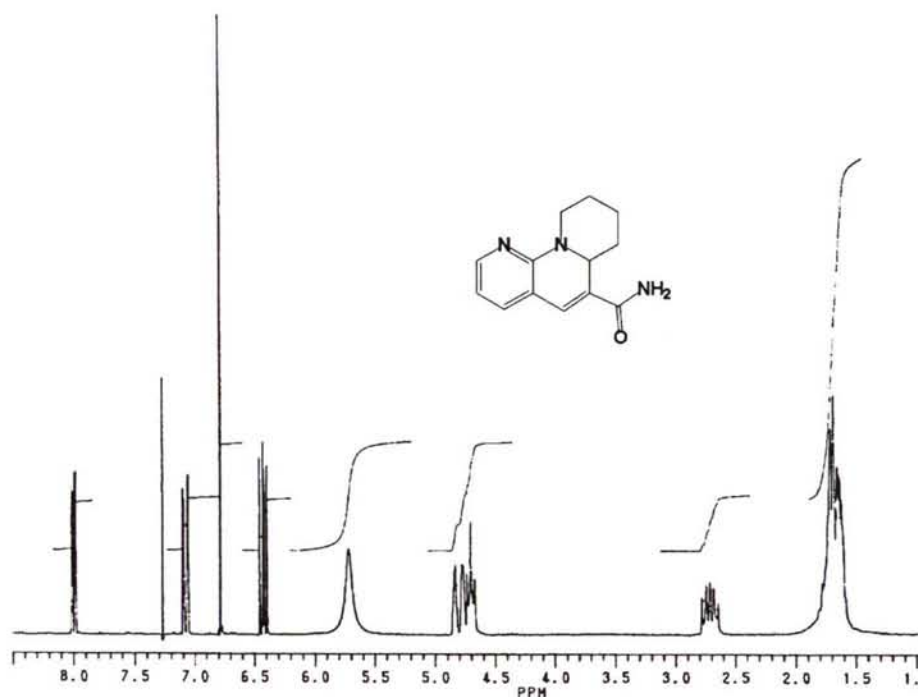


Figura 3.10: Espectro de RMN de ^1H de la carboxamida **143**.



Por otra parte, la reacción de **139** con NBS en DMSO-agua, a temperatura ambiente o a ebullición, tampoco transcurre con formación de la esperada halogenohidrina. El bromo que se produce en medio acuoso, participa en un proceso de sustitución electrófila sobre el anillo aromático, originando la bromopiridina **144**, tal y como se confirma mediante el análisis de los datos espectroscópicos del producto de reacción.

Esquema 3.20: Formación del 8-bromo-2,3,4,4a-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**144**).

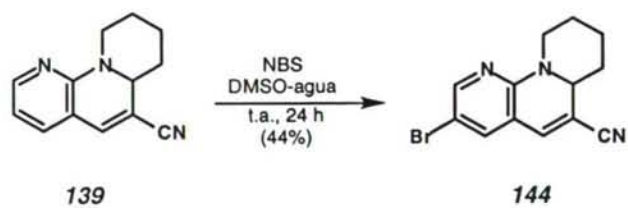
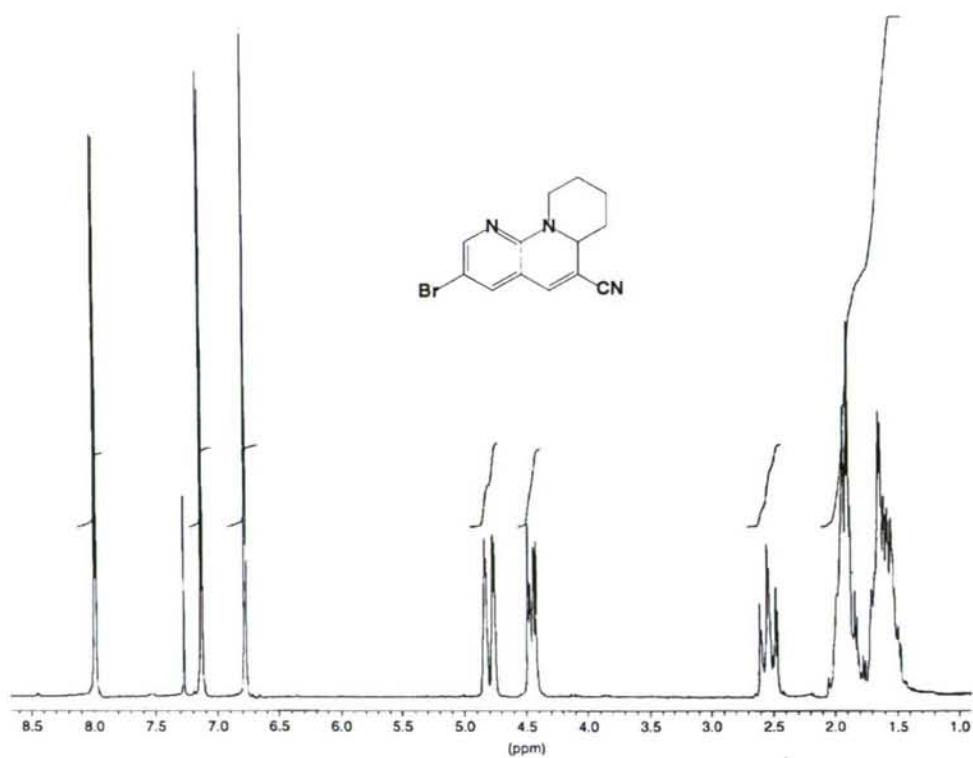


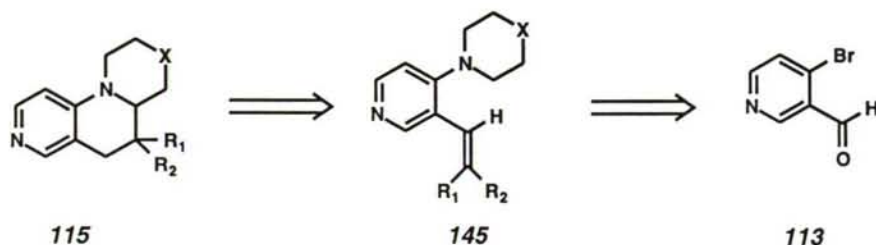
Figura 3.11: Espectro de RMN de ^1H de **144**.



3.3. Síntesis de 1,6-naftiridinas fusionadas ⁸⁰

Dado que diversas pirrolo-, pirido- y pirimido[1,2-*a*][1,6]naftiridinas muestran actividad biológica ⁸¹ y basándose en los resultados alcanzados en la preparación de 1,8-naftiridinas fusionadas mediante la aplicación del "efecto *terc-amino*" (véase la introducción y la discusión, páginas 16 y 49, respectivamente) nos pareció interesante estudiar la posible extensión del mismo principio de reacción a la síntesis de nuevas 1,6-naftiridinas fusionadas. Tal y como se propuso en los objetivos de este trabajo de Tesis, las 1,6-naftiridinas **115**, fusionadas por su lado *a* con diversas aminas, podrían ser fácilmente preparadas mediante la isomerización térmica de una serie de 3-vinilpiridinas con grupos dialquilamino en posición *orto*. Dichas 4-amino-3-vinilpiridinas **145** se obtendrían a partir del precursor "*orto*-bromo-formilo" adecuado, que en este caso podría ser la 4-bromo-3-formilpiridina (**113**), cuya preparación a partir del nicotinoaldehído se ha descrito recientemente.

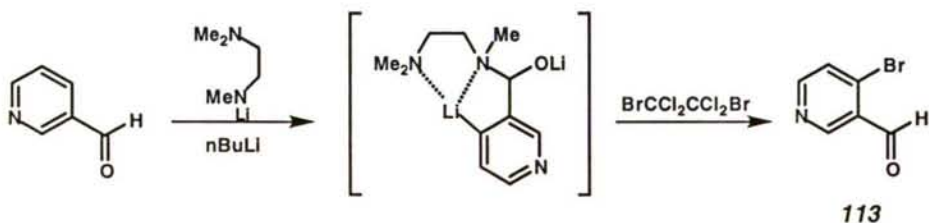
Esquema 3.21: Esquema retrosintético para la obtención de 1,6-naftiridinas fusionadas.



3.3.1. Preparación de la 4-bromo-3-formilpiridina

La 4-bromo-3-formilpiridina se ha preparado a partir del 3-piridincarboxialdehído según métodos descritos con anterioridad.⁸²

Esquema 3.22: Obtención de la 4-bromo-3-formilpiridina (**113**).



⁸⁰ Ojea, V.; Muinelo, I.; Figueroa, M.C.; Rufz, M.; Quintela, J.M. *Synlett* **1995**, 6, 622-624.

⁸¹ a) Matoba, K.; Hirai, Y. *Chem. Pharm. Bull.* **1987**, 35, 1142. b) Ganguly, A.K.; Schewerdt, J.K.; Friary, R.J.; Siegel, M.I.; Smith, S.R.; Seidl, V.A.; Syberty, E.J. PCT Int. Appl. WO 8607359 *Chem. Abstr.* **1987**, 107, 154317y. c) Volovenko, Y.; Nemazanyi, A.G.; Vesel'skaya, G.L.; Babichev, F.S. *Dopov. Akad. Nauk. Ukr., Ser B: Geol., Khim. Biol. Nauki* **1986**, 6, 35. *Chem. Abstr.* **1986**, 106, 176303x. d) Hawes, E.M.; Gorecki, D.K.J. *J. Heterocycl. Chem.* **1974**, 11, 151. e) Freed, M.E.; Archivald, J.L. U.S. Patent 3,557,100, 1975; *Chem. Abstr.* **1971**, 74, P141728h.

⁸² Kelly, T.R.; Xu, W.; Sundaresan, J. *Tetrahedron Lett.* **1993**, 34, 6173.

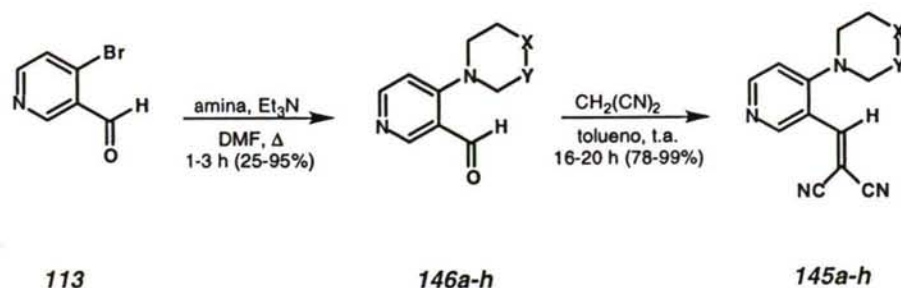
Inicialmente, al reaccionar el *n*-BuLi con la trimetiletilendiamina se forma la correspondiente sal de litio que, en presencia del 3-piridincarboxialdehído, se adiciona al grupo carbonilo. Una nueva molécula de *n*-BuLi se coordina con los nitrógenos del grupo etilendiamino del aducto, produciéndose una metalación intramolecular en la posición 4 del anillo de piridina. Comins y Killpack⁸³ proponen que la regioselectividad de la metalación se debe a que los enlaces carbono-nitrógeno de la piridina son más cortos que los carbono-carbono y algunos ángulos de enlace se desvían ligeramente de los 120°; esta distorsión puede afectar al ángulo de ataque intramolecular de la base de alquil-litio sobre los hidrógenos situados en los carbonos 2 ó 4, lo que implica que la litiación sobre el carbono 4 está más favorecida que sobre el carbono 2. La adición de 1,2-dibromotetracloroetano permite la bromación en la posición 4 del anillo de piridina. Tras detener la reacción, mediante la elaboración y purificación del crudo de la reacción permite el aislamiento de un sólido incoloro con un rendimiento del 40%.

3.3.2. Obtención de las 4-dialquilamino-3-vinilpiridinas

Los compuestos de partida para la isomerización térmica, **145a-h**, se prepararon fácilmente en dos etapas a partir de la 4-bromo-3-formilpiridina. La sustitución nucleófila del átomo de bromo en posición γ por la amina elegida (mediante el calentamiento de la mezcla en DMSO durante 2-3 horas, con trietilamina como base auxiliar), seguida de una condensación de Knoevenagel del grupo carbonilo de los formilderivados **146a-h** con malononitrilo (efectuada en tolueno a temperatura ambiente) permitió obtener las 4-amino-3-vinilpiridinas **145a-h**, como sólidos o aceites amarillos, con buenos rendimientos (78-99%), tal como se muestra en el esquema 3.23. La presencia del grupo amino, actuando como un catalizador intramolecular, puede explicar el progreso de esta reacción en ausencia de otros catalizadores típicos de este tipo de condensaciones.⁸⁴ Los tiempos de reacción y los rendimientos, tanto en la sustitución de **113** como en la condensación de **146a-h**, son similares a los obtenidos para la 2-cloro-3-formilpiridina (**112**) y sus derivados **123a-g**.

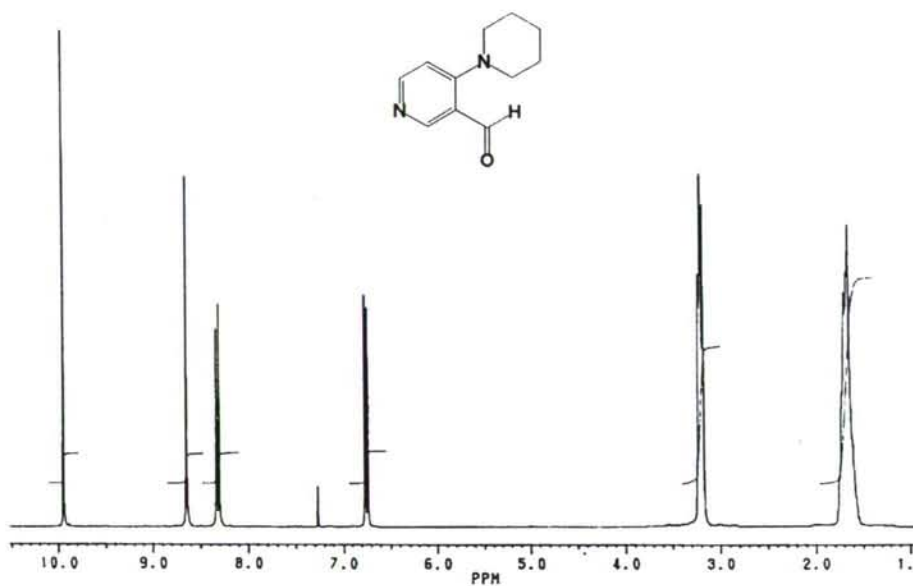
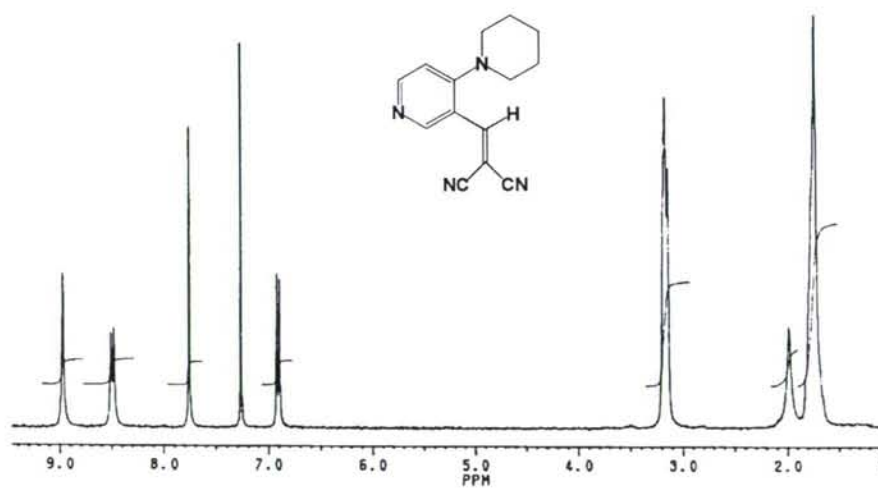
83 Comins, D.L.; Killpack, M.O. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 69.

84 Véase, por ejemplo, Saito, T.; Goto, H.; Honda, K.; Fujii, T. *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 7535 y referencias allí citadas.

Esquema 3.23: Procedimiento general para la preparación de los sustratos de la isomerización térmica.**Tabla 3.7:** Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los sustratos de la isomerización térmica.

Compuesto	Grupo amino	X	Y	146		145	
				t (h)	R (%)	t (h)	R (%)
<i>a</i>	pirrolidinilo	-	CH ₂	3	90	17	99
<i>b</i>	piperidino	CH ₂	CH ₂	3	95	17	99
<i>c</i>	azepinilo	CH ₂ CH ₂	CH ₂	3	98	16	99
<i>d</i>	tiazolidinilo	-	S	2	25	17	78
<i>e</i>	<i>N</i> -4-fenilpiperazinilo	NPh	CH ₂	1	88	16	99
<i>f</i>	<i>N</i> -4-bencilpiperazinilo	NBz	CH ₂	1	80	17	91
<i>g</i>	morfolino	O	CH ₂	2'5	80	20	91
<i>h</i>	tiomorfolino	S	CH ₂	2'5	80	20	99

Los datos espectroscópicos (IR, RMN, EM) obtenidos tras el aislamiento de los compuestos **146a-h** y **145a-h** mediante cromatografía y su purificación mediante recristalización, concuerdan con las estructuras propuestas. En los espectros de RMN de ¹³C, los compuestos **146a-h** muestran como señales típicas las absorciones correspondientes a los grupos metileno en posición α al átomo de nitrógeno terciario (como singletes con desplazamientos comprendidos entre 50'9 y 53'6 ppm) y las correspondientes a los carbonos carbonílicos (singletes con δ = 189'5-190'1 ppm). Por su parte, las 4-amino-3-vinilpiridinas **145a-h** presentan en los espectros de RMN de ¹H un singlete característico con δ = 7'77-7'87 ppm, correspondiente a los hidrógenos vinílicos, y una señal con δ = 149'9-150'4 ppm, correspondiente a los carbonos en posición α del grupo vinilo, en los espectros de RMN de ¹³C. En las figuras 3.12 y 3.13 se incluyen, a modo de ejemplo, los espectros de RMN de ¹H de **146b** y de **145b**.

Figura 3.12: Espectro de RMN de ^1H obtenido para **146b**.Figura 3.13: Espectro de RMN de ^1H obtenido para **145b**.

3.3.3. Isomerización térmica de 4-amino-3-vinilpiridinas

La isomerización térmica de las 4-amino-3-vinilpiridinas **145a-h** resultó ser una ruta muy eficiente para la preparación de diversos heterociclos fusionados.

El piperidinderivado **145b**, tras un calentamiento en dimetilsulfóxido a 140 °C durante una hora, experimentó su conversión completa en la correspondiente pirido[1,2-*a*] [1,6]naftiridina **115b**. De esta manera, tras la purificación del crudo de reacción, mediante cromatografía en columna, la naftiridina **115b** se aisló con un 84% de rendimiento (véase el esquema 3.24). El espectro de RMN de ^1H del compuesto **115b** (véase la figura 3.14) muestra, además de las señales correspondientes al anillo de piridina, un multiplete característico, con desplazamiento comprendido entre 3'96 y 4'08 ppm, correspondiente a la absorción del protón sobre el carbono cabeza de puente (H-4a) y un patrón complejo de multipletes, correspondientes a los grupos metileno restantes.

Esquema 3.24: Isomerización térmica de los compuestos **145a-d**.

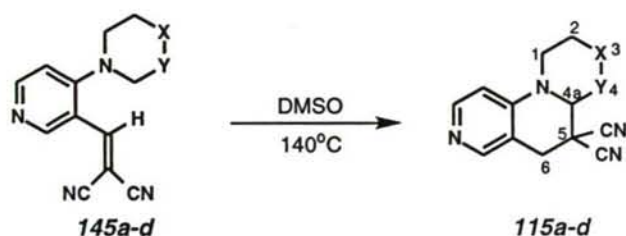
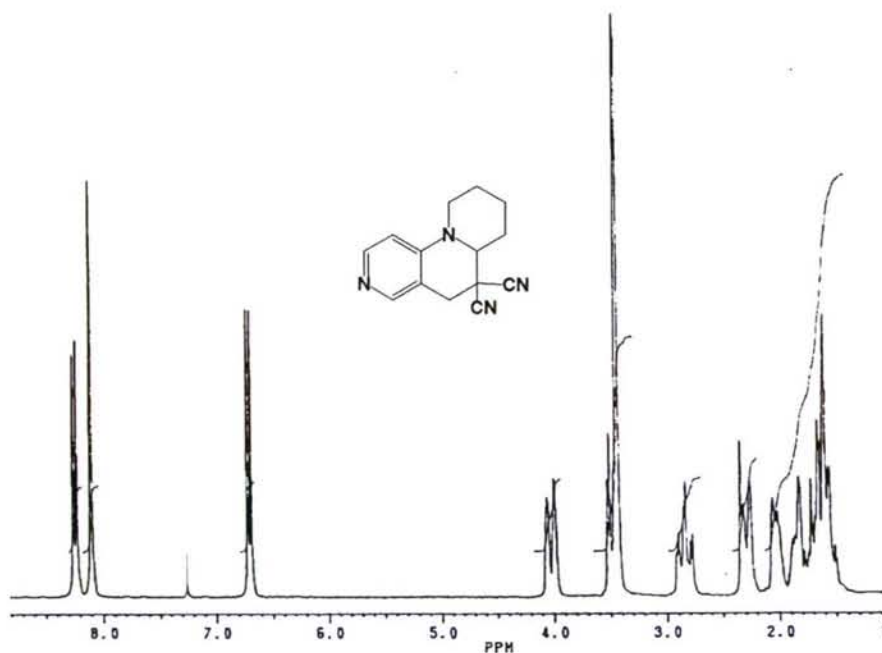


Figura 3.14: Espectro de RMN de ^1H obtenido para **115b**.



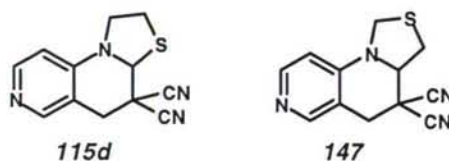
De manera similar, el calentamiento de los pirrolidinil-, azepinil- y tiazolidinil-derivados (**145a**, **145c** y **145d**, respectivamente) en las mismas condiciones originó su completa transformación en las correspondientes 1,6-naftiridinas **115a**, **115c** y **115d**, respectivamente, tras los tiempos de reacción y con los rendimientos que se indican en la tabla 3.8.

Tabla 3.8: Tiempos de reacción y rendimientos en la isomerización térmica de **145a-d**.

Compuesto	Grupo amino	X	Y	t (h)	R (%)
145a	pirrolidinilo	-	CH ₂	2'5	73
145b	piperidino	CH ₂	CH ₂	1	84
145c	azepinilo	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1'5	93
145d	tiazolidinilo	-	S	0'5	63

Es de destacar el menor tiempo de reacción y la regioespecificidad observados en el proceso de isomerización del derivado de tiazolidina **145d**, que dispone de dos posiciones no equivalentes en α al nitrógeno terciario y que, por tanto, puede originar dos naftiridinas isómeras: la tiazolo[1,2-*a*]- y la tiazolo[6,5-*a*][1,6]naftiridina (**115d** y **147**, respectivamente, véase la figura 3.15). En el espectro de RMN de ¹H del único producto obtenido en la isomerización de **145d**, la presencia de un singlete, que integra por un sólo hidrógeno, con un desplazamiento químico de 4'87 ppm, y que sólo puede corresponder a la absorción H-3a, confirma en este caso la formación selectiva de la naftiridina **115d**.

Figura 3.15: Posibles productos de la isomerización térmica de **145d**.



Por su parte, en los espectros de RMN de ¹³C de los compuestos **115a-c** se incluyen, como señales más características, las absorciones correspondientes a los carbonos cabeza de puente (C-3a, C-4a ó C-5a) y en la posición bencílica (C-5, C-6 ó C-7), con desplazamientos químicos parecidos a los observados previamente en los espectros de las correspondientes 1,8-naftiridinas fusionadas por el lado *a*: los carbonos cabeza de puente resuenan con desplazamientos químicos comprendidos entre 59'2 y 73'8 ppm, mientras que los carbonos bencílicos lo hacen entre 29'1 y 35'3 ppm.

De igual modo, el calentamiento de los piperazinil-, morfolin- y tiomorfolinderivados **145e-h** en las mismas condiciones (DMSO a 140 °C, véase la tabla 3.9) permite llevar a cabo su isomerización, dando lugar al aislamiento de sólidos incoloros tras la purificación de los crudos de reacción mediante cromatografía en columna. Sin embargo, en estos casos, en los espectros de RMN de ¹H de los productos de reacción se pueden observar dos conjuntos de señales, con grupos de multipletes complejos característicos de las absorciones

correspondientes a los protones sobre grupos metileno, que indican la formación de mezclas de productos ciclados. La cristalización fraccionada de las mezclas de los derivados de morfolina y tiomorfolina (casos *g* y *h*) o la cromatografía de media presión de las mezclas de derivados de piperazina (casos *e* y *f*) permitió la separación de los dos componentes presentes en todos los casos. Mediante la realización de espectros de masas se pudo comprobar que todos los compuestos aislados constituyeran isómeros estructurales de las correspondientes 4-amino-3-vinilpiridinas **145e-h**: los componentes de cada una de las mezclas originaban iones moleculares con idéntica relación masa/carga. Tras el análisis de los espectros de RMN de ^{13}C se establecieron las estructuras **115e-h**, derivadas de 1,6-naftiridina, para los componentes mayoritarios de la mezcla de reacción (véase el esquema 3.25).

Esquema 3.25: Productos de la isomerización térmica de los compuestos **145e-h**.

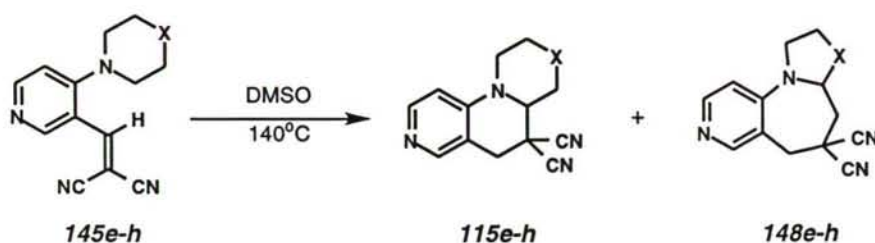


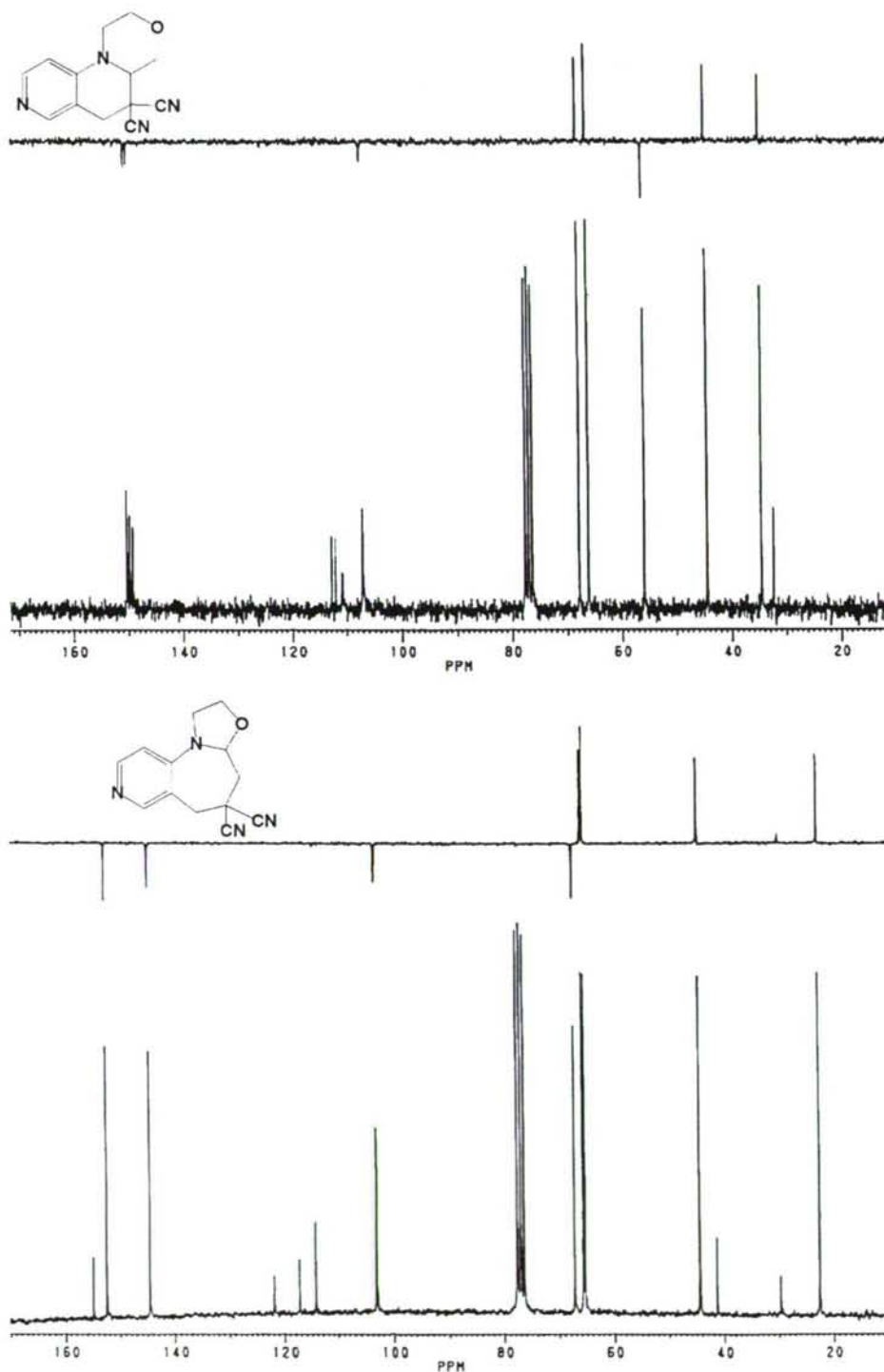
Tabla 3.9: Tiempos de reacción y rendimientos en la isomerización térmica de **145e-h**.

Compuesto	Grupo amino	X	t (h)	R (%)	115/148
145e	N-4-fenilpiperazinilo	NPh	2	88	4:1
145f	N-4-bencilpiperazinilo	NBz	1'5	75	8:1
145g	morfolino	O	3'5	86	3:2
145h	tiomorfolino	S	3'5	75	3:2

En los espectros de RMN de ^{13}C de los isómeros minoritarios se incluían conjuntos de absorciones en el mismo número y con la misma multiplicidad que las observadas en los espectros de los productos mayoritarios de la isomerización. Entre las diferencias observadas para ambos grupos de espectros, cabe destacar el desplazamiento de la resonancia del único átomo de carbono terciario 10 ppm hacia la zona de campo bajo en todos los espectros correspondientes a los productos minoritarios. En base a estos datos, y tras comprobar la correcta asignación de las absorciones mediante experimentos de correlación bidimensional (COSY y CH-CORR), para los productos minoritarios de la isomerización se proponen las estructuras tricíclicas **148e-h**, con un anillo de azepina central. En los espectros de RMN de los crudos de reacción, mediante la integración de las parejas de señales equivalentes, correspondientes a las absorciones de los protones sobre el núcleo de piridina de ambos productos de isomerización, se ha podido constatar una moderada regioselectividad en el proceso de isomerización de los piperazinil-, morfolin- y tiomorfolinderivados **145e-h**. Aunque en todos los casos estudiados se obtienen mayoritariamente las 1,6-naftiridinas fusionadas, la proporción naftiridina/azepina resultado

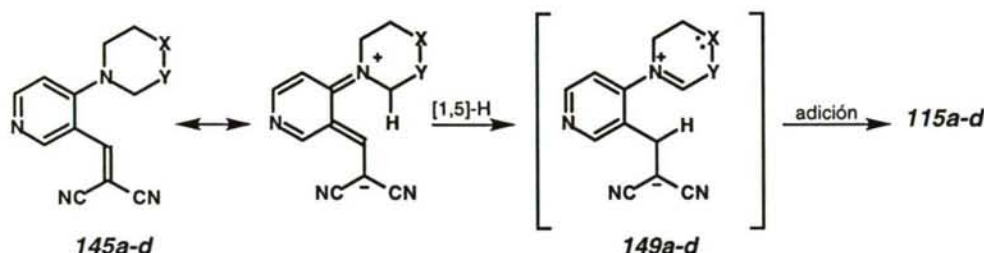
del proceso de isomerización varía entre 8:1 y 3:2, dependiendo de la naturaleza del heteroátomo en la posición β al nitrógeno terciario, tal como se muestra en la tabla 3.9. En la figura 3.16 se incluye, a modo de ejemplo, los espectros de RMN de ^{13}C de los compuestos **115g** y **148g**.

Figura 3.16: Espectros de RMN de ^{13}C de **115g** y **148g**.



La isomerización térmica de las 4-amino-3-vinilpiridinas **145a-d** debe transcurrir mediante dos etapas consecutivas, de forma similar a la descrita para las 2-amino-3-vinilpiridinas y *orto*-vinililanilinas (véase el apartado 3.1.3 de esta discusión, en la página 49, y también la introducción, en la página 28). La primera etapa de la ciclación comprende un desplazamiento sigmatrópico [1,5] de hidrógeno desde uno de los grupos metileno en posición α al nitrógeno terciario de los precursores **145a-d**, para originar los intermedios 1,5-dipolares **149a-d** con su "extremo negativo" estabilizado por la presencia de dos grupos ciano. A continuación, la adición intramolecular del átomo de carbono cargado negativamente sobre el doble enlace imónico origina los productos ciclados **115a-d**.^{85,52,2}

Esquema 3.26: Mecanismo propuesto en la isomerización térmica de las 4-amino-3-vinilpiridinas **145a-d**.



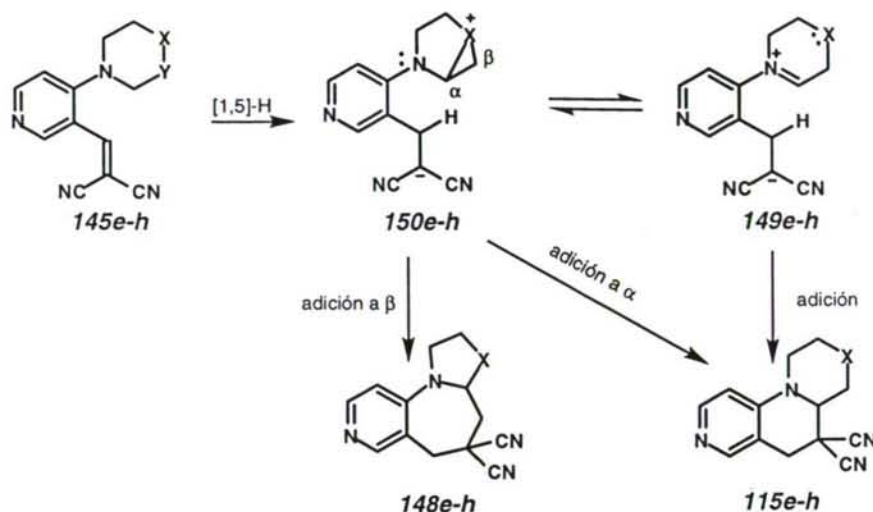
En la isomerización térmica de los piperazinil-, morfolin- y tiomorfolinderivados **145e-h**, la formación de mezclas de 1,6-naftiridinas y azepinas fusionadas debe ser resultado de la activación simultánea de los grupos metileno en las posiciones α y β al nitrógeno terciario como consecuencia de la participación de un grupo vecino en el reordenamiento sigmatrópico. De esta forma, mediante asistencia anquimérica de un par de electrones no compartido del heteroátomo situado sobre la posición β al nitrógeno terciario, durante o tras el proceso de migración sigmatrópica, se da lugar a la participación de un segundo intermedio dipolar **150e-h**, con un extremo positivo estabilizado mediante la formación de un ión aziridinio, oxiranio o tiiranio (véase el esquema 3.27). A continuación, la apertura del intermedio cíclico mediante el ataque intramolecular del carbanión sobre el grupo metileno en β al nitrógeno terciario conduce a la formación de las azepinas fusionadas **148e-h**, mientras que un ataque competitivo, bien sobre el carbono terciario del intermedio cíclico **150**, o sobre el ión imonio **149e-h**, resulta en la formación de las 1,6-naftiridinas **115e-h**. Es preciso señalar que la formación del nuevo enlace, entre el carbono β del grupo vinilo y los carbonos en α y β al átomo de nitrógeno terciario, mediante la ciclación de los intermedios **150** a través de procesos 6-*exo-tet* o 7-*exo-tet*, se encuentra favorecida de acuerdo con las reglas de Baldwin.⁸⁶

8 5 a) Verboom, W; Reinhoudt, D.N. *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1990**, *109*, 311 y referencias allí citadas. b) Ojea, V.; Maestro, M.A.; Quintela, J.M. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 2691.

5 2 a) Ojea, V.; Peinador, C.; Quintela, J.M. *Synthesis* **1992**, 798. b) Ojea, V.; Quintela, J.M. *Heterocycles* **1993**, *36*, 1337.

2 Ojea, V.; Peinador, C.; Vilar, J.; Quintela, J.M. *Synthesis* **1993**, 152.

8 6 a) Baldwin, J.E.; Thomas, R.; Kruse, R.; Silberman, S. *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 3846. (b) Baldwin, J.E.; Lusch, T. *Tetrahedron* **1982**, *38*, 2939.

Esquema 3.27: Mecanismo propuesto en la isomerización térmica de las 4-amino-3-vinilpiridinas **145e-h**.

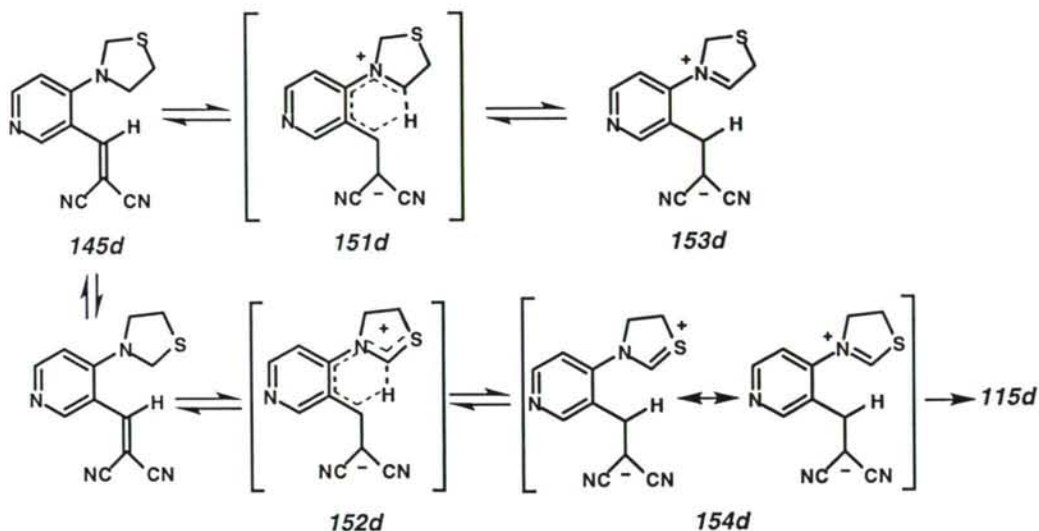
El mecanismo propuesto permite explicar las diferencias observadas en la reactividad de las 4-amino-3-vinilpiridinas **145e-h** frente a su isomerización térmica, tanto con respecto a las 2-amino-3-vinilpiridinas **121a-f** y **124b-126b**, como en relación con la naturaleza del grupo dialquilamino. La adición intramolecular del carbanión al extremo positivo debe transcurrir muy rápidamente, puesto que se encuentra favorecida por la atracción electrostática entre las cargas opuestas situadas en los extremos del intermedio dipolar. Así, la primera etapa, que origina el intermedio dipolar, debe ser la determinante del proceso y los factores que contribuyan a estabilizar dicho intermedio deben, por tanto, aumentar la velocidad de la reacción.

Una mayor deficiencia electrónica en el anillo de piridina en los compuestos **145a-h**, con respecto a las anilinas terciarias **1** y a las 2-aminopiridinas **103** (véase la introducción y el apartado 3.1 de esta discusión, en las páginas 4 y 41), puede incrementar la susceptibilidad del "extremo positivo" del intermedio 1,5-dipolar **149a-h** hacia una mayor estabilización. Así, para los piperazinil-, morfolin- y tiomorfolinderivados **145e-h**, la presencia de un heteroátomo con un par de electrones no compartido en la proximidad de la zona deficiente en carga durante la etapa determinante del proceso permite la estabilización del sistema mediante una deslocalización del "extremo positivo" a la vez que activa la inserción del "extremo negativo" en la posición β al nitrógeno terciario. Por ello, en la isomerización térmica de las 4-amino-3-vinilpiridinas, de forma diferente a la observada para las 2-amino-3-vinilpiridinas, no se observa un aumento del tiempo requerido para completar la reacción cuando está presente un heteroátomo en posición β al nitrógeno terciario. El efecto inductivo del heteroátomo, desestabilizador del extremo positivo del intermedio dipolar y que incrementa el tiempo de reacción, se compensa en este caso por la asistencia anquimérica del

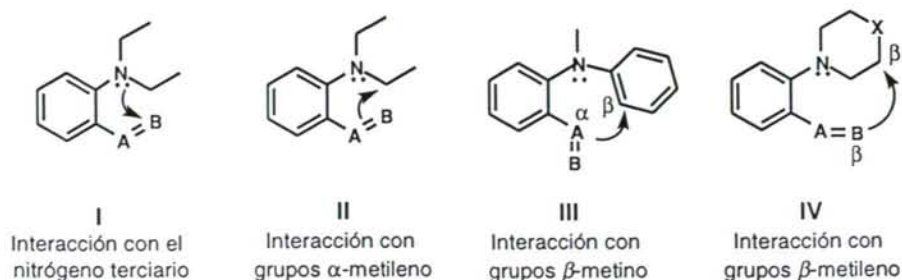
heteroátomo. La participación de un grupo vecino en el mecanismo de la reacción permite explicar el transcurso de la isomerización de los piperazinil-, morfolin- y tiomorfolinderivados **145e-h** con tiempos de reacción cinco veces inferiores a los necesarios para completar la conversión de 2-amino-3-vinilpiridinas análogas en las correspondientes 1,8-naftiridinas fusionadas (véase el apartado 3.1.3 de esta discusión, en la página 49).

La formación mayoritaria de las 1,6-naftiridinas **115e-h** frente a las azepinas **148e-h**, en el proceso de isomerización de los precursores **145e-h** refleja una mayor facilidad en la adición intramolecular del carbanión sobre la posición α al nitrógeno terciario del intermedio dipolar **150e-h**. La apertura del intermedio cíclico de tres miembros por el lado más sustituido puede ser consecuencia de la presencia del átomo de nitrógeno terciario, con un par de electrones no compartido que compite con el heteroátomo en la estabilización del extremo positivo, y debilita el enlace del carbono en posición α con dicho heteroátomo, facilitando su rotura.

La mayor rapidez con que transcurre la isomerización térmica del tiazolidinilderivado **145d**, así como la alta regioselectividad observada en el proceso, pueden ser racionalizadas de acuerdo con el mecanismo propuesto para el proceso. Al igual que para las restantes 4-amino-3-vinilpiridinas, en la isomerización de **145d** la formación del intermedio dipolar debe ser fuertemente endotérmica y constituir la etapa determinante del proceso. Asumiendo el postulado de Hammond, la estructura del estado de transición en la migración sigmatrópica recordará la del intermedio dipolar y, por tanto, la reacción progresará hacia la formación del intermedio dipolar más estable tanto bajo control cinético como termodinámico. Dado que el grupo tiazolidinilo dispone de dos grupos metileno en α al nitrógeno terciario son posibles dos procesos de migración sigmatrópica 1,5-H, que transcurrirán a través de estados de transición competitivos **151d** y **152d**, cuyas energías relativas serán similares a la de los dos posibles intermedios dipolares **153d** y **154d** (véase el esquema 3.28). Por tanto, la isomerización del tiazolidinilderivado **145d** tendrá lugar exclusivamente a través de la posición 2, debido a la mayor estabilidad del extremo positivo de **154d**, que disfrutará de la deslocalización de la carga debido a la presencia del átomo de azufre con pares de electrones no compartidos. Este efecto estabilizador debe presentarse también en el estado de transición **152d**, por lo que la isomerización del tiazolidinilderivado presenta una menor energía de activación en comparación con los procesos análogos sobre los pirrolidinil-, piperidin- o azepinilderivados, que requerirán tiempos de reacción más prolongados.

Esquema 3.28: Mecanismo propuesto para la isomerización térmica del tiazolidinilderivado **145d**.

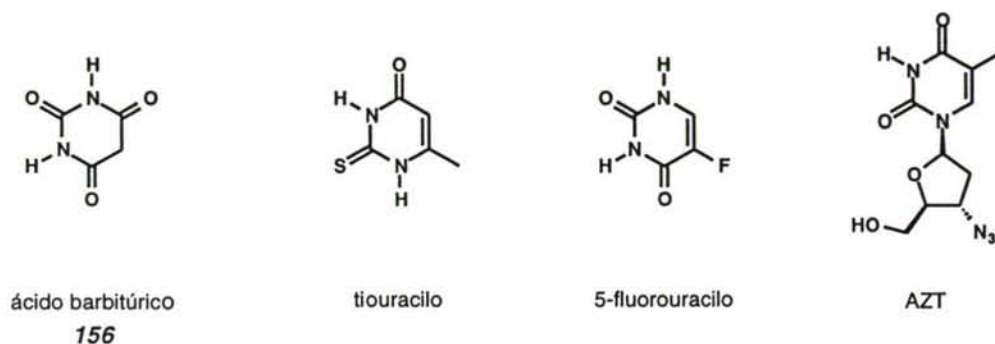
El proceso de isomerización térmica de las 3-vinilpiridinas **145e-h**, con grupos piperazinilo, morfolino y tiomorfolino en posición *orto*, para originar las azepinas fusionadas **148e-h**, puesto que transcurre mediante una interacción de un grupo amino terciario con un sustituyente insaturado en posición *orto* sobre un anillo aromático, debe incluirse bajo el término "efecto *terc-amino*". Sin embargo, la formación de un nuevo enlace entre las posiciones β del grupo vinilo y β del grupo amino no puede encuadrarse en ninguna de las rutas propuestas por Meth-Cohn y Suschitzky para generalizar la formación de heterociclos mediante el "efecto *terc-amino*" (véase la introducción teórica, en la página 3). Por tanto, el comportamiento exhibido por las 4-amino-3-vinilpiridinas **145a-h** hace necesario establecer una nueva vía de reacción dentro del "efecto *terc-amino*" (IV, en la figura 3.17), que comprenda los procesos de ciclación producidos mediante la interacción del sustituyente insaturado en posición *orto* y grupos β -metileno al átomo de nitrógeno terciario.

Figura 3.17: Tipos de interacción en el "efecto *terc-amino*".

3.4. Síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas mediante isomerización térmica de 6-amino-5-viniluracilos

Los uracilos, así como sus compuestos heterocíclicos fusionados, tienen una gran importancia, tanto en síntesis orgánica ⁸⁷ como por sus importantes propiedades biológicas,⁸⁸ lo que ha motivado un intenso esfuerzo investigador. Como resultado de estos esfuerzos, desde el descubrimiento de la actividad farmacológica del ácido barbitúrico **156**,⁸⁹ se han sintetizado y estudiado numerosos uracilos que presentan diversos y destacados usos en clínica: el tiouracilo ⁹⁰ es un inhibidor del tiroides, el fluorouracilo ⁹¹ es un agente anticancerígeno, la aminometadina ⁹² se utiliza como diurético mientras que la zidovudina (AZT) es un importante agente antiviral. Además de la síntesis de heterociclos fusionados análogos de nucleósidos y nucleótidos pueden realizarse múltiples transformaciones en el anillo de uracilo que tienen un gran interés sintético.⁹³

Figura 3.18: Uracilos con actividad farmacológica.

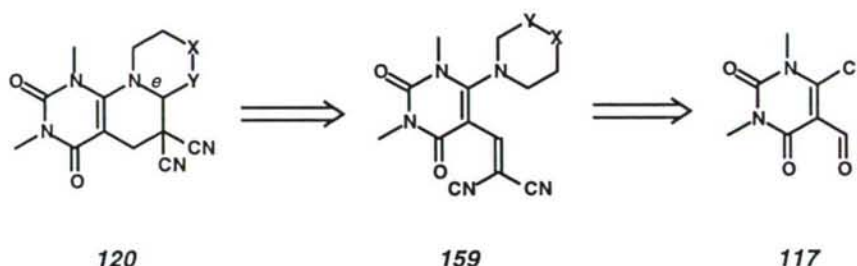


Dada la diversa e importante actividad biológica mostrada por numerosos uracilos fusionados,⁹⁴ nos pareció interesante estudiar la posible aplicación del "efecto *terc*-amino" en la síntesis de nuevas pirido[2,3-*d*]pirimidinas fusionadas, derivadas del ácido barbitúrico. Tal como se propuso en los objetivos de este trabajo de Tesis, y atendiendo a los precedentes existentes en la síntesis de heterociclos fusionados mediante el "efecto

- 87 a) Brown, J.D. *Pyrimidines and their Benzo Derivatives* en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. (Katritzky, A.R.; Rees, C.W. Eds.). Pergamon Press. Oxford, 1984, Vol. 3, p. 57. b) Bhuyan, P.J.; Barnah, R.C.; Sandhu, J.S. *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 568 y referencias allí citadas. c) Undheim, J.; Benneche, T. *Pyrimidines and their Benzo Derivatives* en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry* (Katritzky, A.R.; Rees, C.W. Eds.). Pergamon Press. Oxford, 1996, vol. 6, p. 93.
- 88 a) Jones, A.S.; Swgers, J.R.; Walker, R.T.; Clerq, E.D. *J. Med. Chem.* **1988**, *31*, 268 y referencias allí citadas. b) Botta, M.; Saladino, R.; Lamba, D.; Nicolletti, R. *Tetrahedron* **1993**, *49*, 6053.
- 89 Fisher, E.; Von Mering, J.R. *Thr. Ggw.* **1903**, *44*, 97.
- 90 Liberti, P.; Stanbory, J.B. *Annu. Rev. Pharmacol.* **1971**, *11*, 113.
- 91 Barton, D.H.R.; Hesse, R.H.; Toh, H.T.; Pechet, M.M. *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 329.
- 92 Merck Index 11th Ed Compuesto n° 463. Merck & Co. Rahway, New Jersey 1989.
- 93 a) Hirota, K.; Banno, K.; Yumada, Y.; Senda, S. *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1985**, 1137. b) Van der Plas, H.C. *Ring Transformation of Heterocycles*. Academic Press. New York, 1973, Vol. 2, p. 134. c) Namhoff, H.; Dzenis, J.; Hirota, K. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1992**, *55*, 129.
- 94 Wamhoff, H. *Adv. Heterocycl. Chem.* **1985**, *38*, 299.

terc-amino", nos planteamos la obtención de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas **120**, fusionadas por su lado *e* con diferentes aminas, mediante la isomerización térmica de los 6-amino-5-viniluracilos **159** que podrían sintetizarse de forma conveniente a partir del sistema *orto*-cloro-formilo **117**, de fácil preparación a partir del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico.

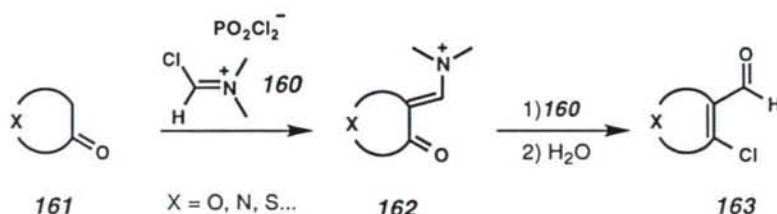
Esquema 3.29: Esquema retrosintético para la obtención de los compuestos **120**.



3.4.1. Obtención del 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo

Uno de los procesos con mayor utilidad en la síntesis de heterociclos con sistemas *orto*-cloro-formilo se fundamenta en la reacción de Vilsmeier-Haack.⁹⁵ El proceso de reacción de heterocicloalcanonas o lactamas y lactonas del tipo **161** con el complejo **160**, formado por reacción de la dimetilformamida y el oxiclورو de fósforo, es bastante general (véase el esquema 3.30). Mediante una sustitución electrófila en posición α al carbonilo, vía enolato, se da lugar a la formación de un *N,N*-dimetilaminometilideno intermedio **162**, que en ocasiones puede ser aislado, si la reacción se lleva a cabo a baja temperatura. La reacción con un nuevo equivalente del complejo **160**, seguida de una hidrólisis permite acceder finalmente al sistema *orto*-cloro-formilo **163** de interés.

Esquema 3.30: Reacción de compuestos del tipo **161** con el complejo **160**.



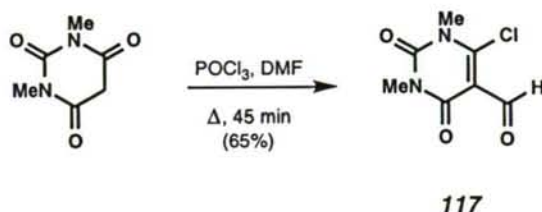
La cloroformilación en las condiciones de Vilsmeier-Haack puede utilizarse en la preparación del uracilo precursor de este estudio. Tal y como se describe en la bibliografía,⁶¹

95 a) Meth-Cohn, O.; Stanforth, S.P. *The Vilsmeier-Haack Reaction* en *Comprehensive Organic Synthesis* (Trost, B.M.; Fleming, I. Eds.). Pergamon Press. Oxford, 1991, Vol. 2, p. 777. b) Marson, C.M.; Giles, P.R. *Synthesis Using Vilsmeier Reagents*. CRC Press. Boca Raton, 1994.

61 Prajapati, D.; Sandhu, J.S. *Synthesis* **1988**, 342.

el ácido 1,3-dimetilbarbitúrico reacciona con una mezcla de oxiclورو de fósforo y dimetilformamida, calentada a ebullición durante 45 minutos, para dar lugar a la formación del 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo (**117**) en buen rendimiento.

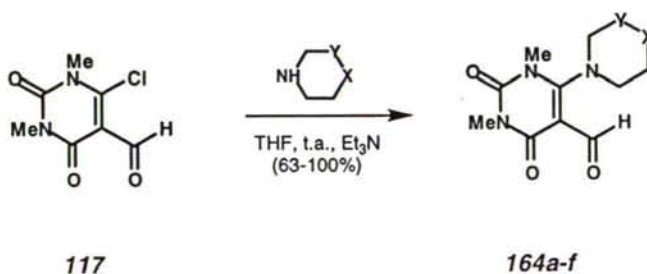
Esquema 3.31: Obtención de **117** a partir del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico.



3.4.2. Preparación de los 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos

La aminólisis de las halopirimidinas transcurre con facilidad, con independencia de la posición del halógeno, y de los sustituyentes en el anillo heterocíclico, así como de la naturaleza del grupo amino.⁹⁶ En concreto, las reacciones de desplazamiento del halógeno de los 6-clorouracilos por alquil- y arilaminas cíclicas transcurre con gran facilidad,⁹⁷ particularmente cuando en la posición 5 está presente un grupo atractor de electrones, como es el formilo.^{98,61} De esta forma, la reacción del 6-cloro-5-formiluracilo **117** con las dialquilaminas cíclicas transcurre de forma prácticamente instantánea, en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y en presencia de trietilamina como base auxiliar. Los 6-amino-5-formiluracilos **164a-f** correspondientes se obtienen como sólidos en rendimientos excelentes.

Esquema 3.32: Preparación de los 6-amino-5-formiluracilos **164a-f**.



- 96 Brown, D.J. *Pyrimidines and their BenzoDerivatives* en *Comprehensive Heterocyclic Chemistry*. (Katrizky, A.R., Rees, C.W. Eds.). Pergamon Press. Oxford, 1984, Vol. 3. p. 98.
- 97 a) Hoh, T.; Ogura, H.; Kawahara, N.; Natanabe, K.A. *Heterocycles* **1980**, *14*, 159. b) Pfeleiderer, N.; Schünderhütte; K.-H. *Chem.Ber.* **1958**, *612*, 158.
- 98 a) Schmidt, A.; Hetzheim, A.; Albrecht, D. *Heterocycles* **1996**, *43*, 2153. b) Senda, S.; Hirota, K.; Yang, G.; Shiahasi, M. *Yakugaku Zasshi* **1971**, *91*, 1372.
- 61 Prajapati, D.; Sandhu, J.S. *Synthesis* **1988**, 342.

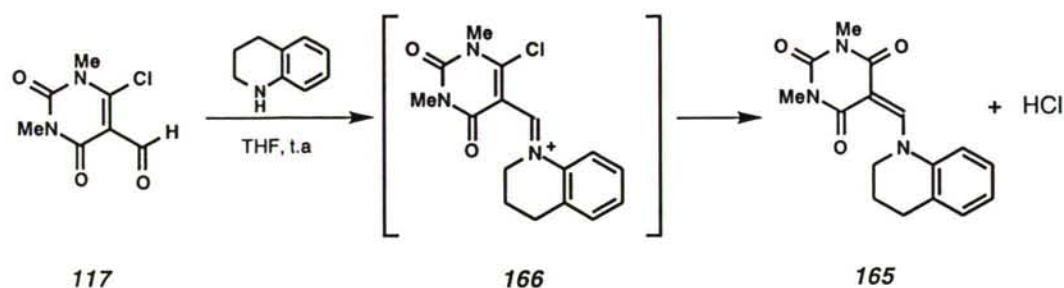
Tabla 3.10: Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos **164a-f**.

Compuesto	Amina	X	Y	164	
				t (min)	R (%)
a	pirrolidina	-	CH ₂	5	100
b	piperidina	CH ₂	CH ₂	5	100
c	azepina	CH ₂ CH ₂	CH ₂	15	100
d	tiazolidina	-	S	5	98
e	N-4-fenilpiperazina	NPh	CH ₂	20	100
f	morfolina	O	CH ₂	15	63

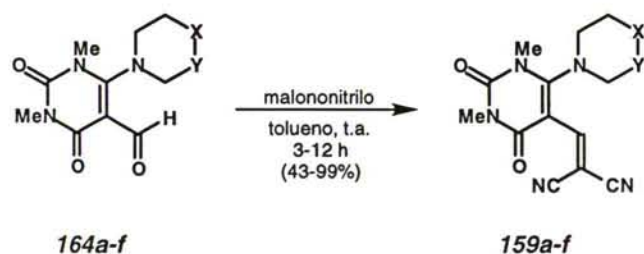
Los datos espectroscópicos obtenidos para los compuestos **164a-f** concuerdan con las estructuras propuestas. Los 6-amino-5-formiluracilos presentan como señales típicas las absorciones correspondientes a los grupos metileno en posición α al nitrógeno como multipletes con desplazamientos comprendidos entre 3'17 y 3'47 ppm en los espectros de RMN de ¹H, o como singletes, con desplazamientos comprendidos entre 50'4 y 53'9 ppm, en los espectros de RMN de ¹³C. Por su parte, los protones del grupo formilo de los compuestos **164a-f** resuenan con desplazamientos comprendidos entre 9'54 y 10'36 ppm.

De forma diferente a la observada para las dialquilaminas, la reacción del 6-cloro-5-formiluracilo **117** con la tetrahydroquinolina requirió 8 horas para completarse, de acuerdo con las placas de cromatografía en capa fina realizadas para monitorizar el curso de la reacción. Tras la elaboración, se comprobó la formación de un único producto de reacción que pudo aislarse en buen rendimiento tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna. El espectro de masas del producto de reacción, ionizando la muestra en una matriz de tioglicerol mediante FAB, incluía una señal con una relación masa/carga de 300, concordante con la correspondiente al 6-tetrahydroquinolinil-5-formiluracilo que se deseaba preparar. Sin embargo, el espectro de RMN de ¹H del producto de reacción incluía, además de los singletes correspondientes a los grupos metilo del uracilo y el conjunto de señales características de la presencia del grupo tetrahydroquinolinilo, un singlete que integrando por un protón resonaba a 8'50 ppm, un desplazamiento impropio del grupo formilo. En el espectro de RMN de ¹³C, además de las señales típicas para el uracilo y el grupo de absorciones correspondientes al grupo tetrahydroquinolinilo, se incluía la absorción de un carbono terciario, con un desplazamiento químico de 156'6 ppm, característico de un carbono sp² unido a heteroátomo, y diferente del carbono de un aldehído. En virtud de los datos espectroscópicos, al producto de aminólisis del 5-cloro-6-formiluracilo con tetrahydroquinolina se le asignó la estructura **165** (véase el esquema 3.33). La obtención de este compuesto puede ser consecuencia de la formación inicial de una sal de iminio **166**, con liberación de una molécula de agua, capaz de originar posteriormente la hidrólisis del 6-clorouracilo. Es de destacar que la bibliografía recoge la formación de otras arilaminometilenpirimidin-2,4,6-trionas del tipo **165**, como resultado del tratamiento de **117** con 2-aminopiridinas y 2-aminopirimidinas.^{98a}

98a Schmidt, A.; Hetzheim, A.; Albrecht, D, *Heterocycles* **1996**, *43*, 2153.

Esquema 3.33: Mecanismo propuesto para la formación del uracilo **165**.

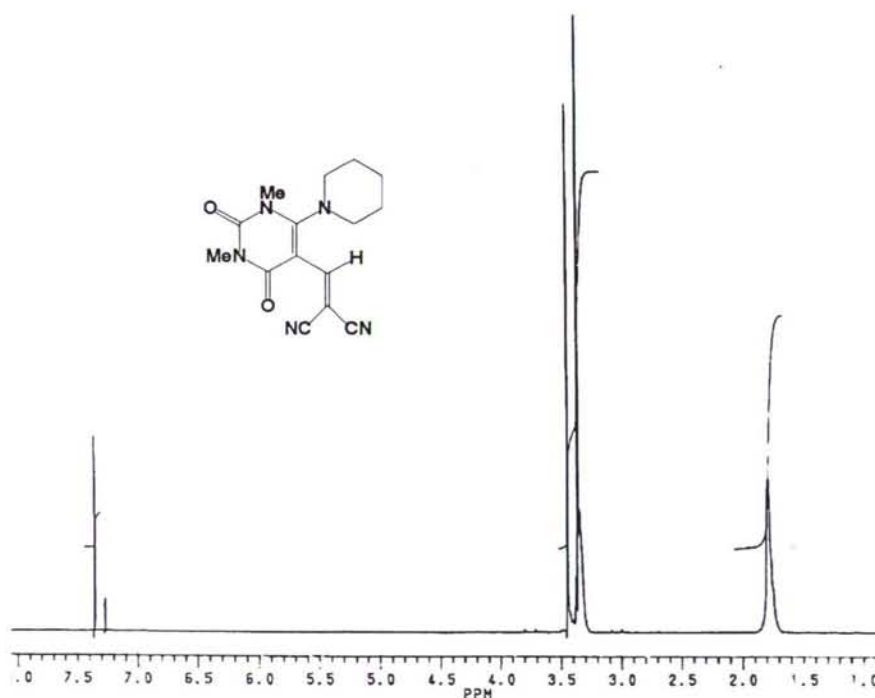
La condensación de Knoevenagel de los 6-amino-5-formiluracilos **164** con malononitrilo transcurre a temperatura ambiente en tolueno, de forma similar a la observada en las condensaciones de las 3-formilpiridinas **123** y **146** (véanse los apartados 3.1.2 y 3.3.2 de esta discusión, en las páginas 44 y 65), aunque en todos los casos estudiados se requiere la presencia de una cantidad catalítica de piperidina para que se observe el progreso de la reacción. La reacción se completa en menos de 12 horas, y tras la elaboración, los 6-amino-5-viniluracilos **159a-f** se obtienen como sólidos amarillos en excelentes rendimientos. La baja solubilidad de los viniluracilos **159a-f**, impide la purificación de los crudos de reacción, que tan sólo puede llevarse a cabo, parcialmente, mediante recrystalización en mezclas de cloruro de metileno y metanol.

Esquema 3.34: Mecanismo propuesto para la formación del uracilo **159**.Tabla 3.11: Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos **159a-f**.

Compuesto	Grupo amino	X	Y	159	
				t (h)	R (%)
<i>a</i>	pirrolidinilo	-	CH ₂	3	99
<i>b</i>	piperidino	CH ₂	CH ₂	3'5	96
<i>c</i>	azepinilo	CH ₂ CH ₂	CH ₂	3	76
<i>d</i>	tiazolidinilo	-	S	7	43
<i>e</i>	N-4-fenilpiperazinilo	NPh	CH ₂	5	75
<i>f</i>	morfolino	O	CH ₂	12	92

Los espectros de RMN de ^1H de los productos de la condensación incluyen, además de las señales correspondientes a los grupos amino y metilo, un singlete con desplazamiento comprendido entre 7'32 y 8'00 ppm correspondiente a la absorción del protón vinílico en α al anillo de uracilo. En la figura 3.19 se presenta, a modo de ejemplo, el espectro de RMN de ^1H obtenido para el 5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-piperidinuracilo (**159b**). En los espectros de RMN de ^{13}C de los 6-amino-5-viniluracilos se pone de manifiesto la polarización del doble enlace vinílico, que proporciona entornos químicos claramente diferenciados para los carbonos en posición α y β al uracilo. Los carbonos en posición α resuenan a un campo muy bajo, entre 152'1 y 154'2 ppm, mientras que los carbonos en posición β los hacen a campo alto, entre 70'6 y 82'4 ppm.

Figura 3.19: Espectro de RMN de ^1H del compuesto **159b**.



3.4.3. Isomerización térmica de los 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos

De forma similar a la observada para las *o*-vinilanilinas y *o*-aminovinilpiridinas, el calentamiento de los 6-amino-5-viniluracilos **159** permitió obtener una serie de pirido[2,3-*d*]pirimidinas **120**, fusionadas por su lado *e* con diversas aminas (véase el esquema 3.35). En la tabla 3.12 se recogen los tiempos requeridos, así como los rendimientos alcanzados en la isomerización térmica de los compuestos **159a-f**.

Esquema 3.35: Mecanismo propuesto para la formación de **120**.

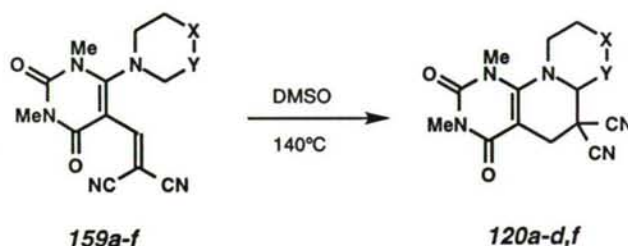


Tabla 3.12: Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos **120**.

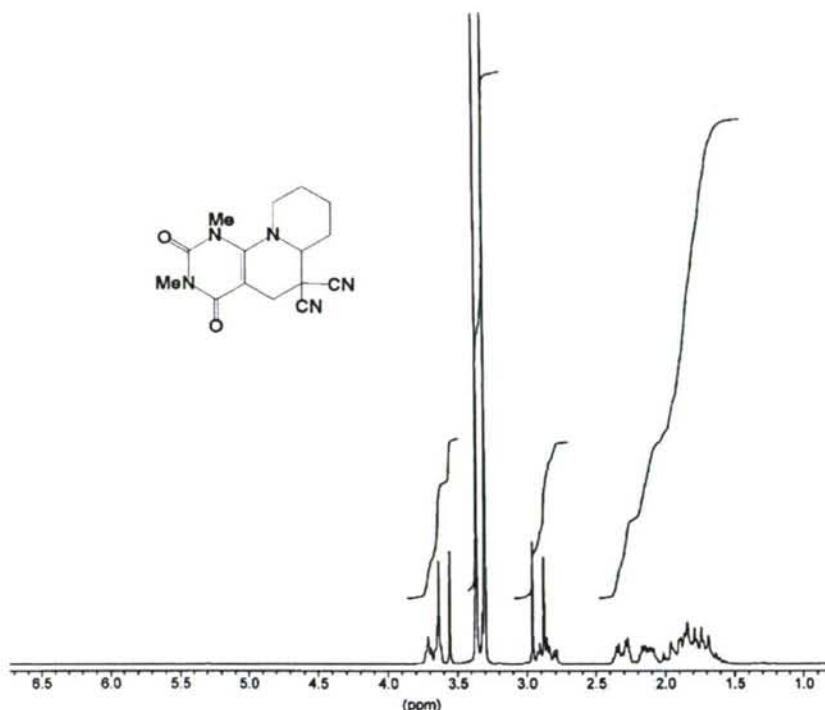
Compuesto	Grupo amino	X	Y	120	
				t (h)	R (%)
<i>a</i>	pirrolidinilo	-	CH ₂	4	68
<i>b</i>	piperidino	CH ₂	CH ₂	4	100
<i>c</i>	azepinilo	CH ₂ CH ₂	CH ₂	1	48
<i>d</i>	tiazolidinilo	-	S	1	100
<i>e</i>	<i>N</i> -4-fenilpiperazinilo	NPh	CH ₂	-	-
<i>f</i>	morfolino	O	CH ₂	20	46

La elaboración de los crudos de reacción se llevó a cabo mediante el procedimiento habitual, que requiere la separación del dimetilsulfóxido utilizado como disolvente mediante su extracción en la fase acuosa. Sin embargo, al diluir los crudos de reacción en acetato de etilo, éter etílico o cloruro de metileno, se observó que debido a la baja solubilidad de los productos de reacción era necesario utilizar grandes cantidades de disolventes orgánicos. En estos casos, la purificación de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas no pudo llevarse a cabo mediante cromatografía en columna, aunque se obtuvieron productos de pureza aceptable mediante cristalización en mezclas de cloruro de metileno y metanol.

Tras la purificación de los crudos de reacción, los datos espectroscópicos de los productos de reacción concuerdan con los esperados para este tipo de compuestos. Así, las absorciones correspondientes a los hidrógenos cabeza de puente (H-4a) aparecen como multipletes con desplazamientos comprendidos entre 3'32 y 3'55 ppm, mientras que las absorciones correspondientes a los hidrógenos sobre los átomos de carbono en posición α al anillo de pirimidina lo hacen como un sistema AB ($J = 16$ Hz) con desplazamientos

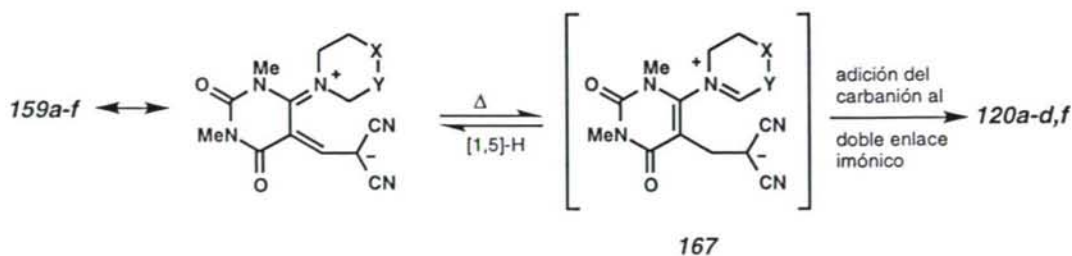
comprendidos entre 2'88 y 3'14 ppm y 3'44 y 3'68 ppm. En la figura 3.20 se representa, a modo de ejemplo, el espectro de RMN de ^1H del compuesto **120b**.

Figura 3.20: Espectro de RMN de ^1H del compuesto **120b**.



Como en los casos precedentes, la isomerización térmica de los 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)uracilos **159a-f** transcurre mediante un proceso en dos etapas. La primera, que es la etapa determinante del proceso, comprende un desplazamiento sigmatrópico suprafacial [1,5] de hidrógeno desde un grupo α -metileno al nitrógeno del anillo de la amina de los compuestos **159a-f** para originar los intermedios 1,5-dipolares **167**, cuyo "extremo negativo" se encuentra estabilizado por la presencia de dos grupos atractores de electrones. A continuación, la adición intramolecular del carbanión sobre el doble enlace imónico da lugar a los productos ciclados **120** (véase el esquema 3.36).

Esquema 3.36: Mecanismo de isomerización térmica de 6-amino-5-viniluracilos.

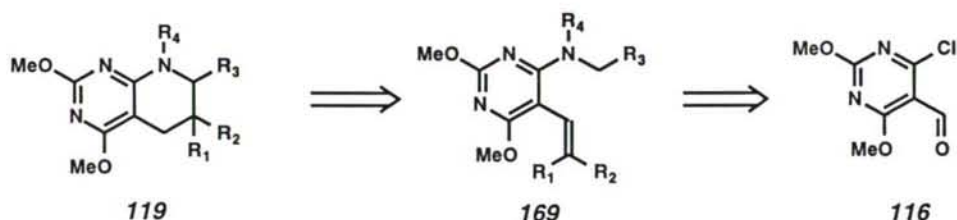


Los tiempos de reacción observados en la isomerización térmica de los 6-amino-5-viniluracilos **159** son ligeramente superiores a los requeridos para completar la isomerización de las aminovinilpiridinas (véanse los apartados 3.1.3 y 3.3.3 de esta discusión, en las páginas 49 y 68). En este caso también se observa la influencia de las características estereoelectrónicas del grupo X en el tiempo requerido para completar la isomerización. La dependencia es similar a la descrita en la isomerización de *o*-aminoanilinas y *o*-aminovinilpirimidinas, y por tanto, también puede correlacionarse con el grado de estabilización alcanzado en el extremo positivo de los intermedios dipolares **167**.

3.5. Síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas mediante isomerización termica de 4-amino-5-vinilpirimidinas ⁹⁹

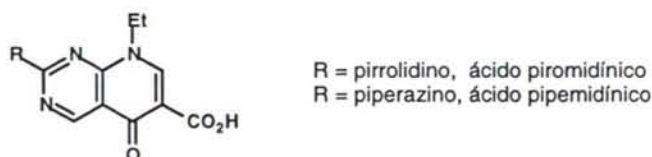
El resultado obtenido en la isomerización térmica de 6-amino-5-viniluracilos, que ha conducido a la apertura de una nueva ruta para la preparación de sistemas heterotricíclicos que contienen el sistema pirido[2,3-*d*]pirimidina, debía ser generalizable a otros sistemas *o*-aminovinilo sobre anillos de pirimidina, y permitir, mediante el mismo principio de reacción y la utilización de aminas bicíclicas, la formación de nuevos sistemas heterotetracíclicos. De esta forma, en este trabajo de Tesis se planteó el estudio de la isomerización térmica de los sistemas *orto*-amino-vinilo **169** (véase el esquema 3.37), con un núcleo de uracilo enmascarado como 2,6-dimetoxipirimidina, que podrían ser sintetizados sin problemas de solubilidad (debido a la ausencia de los grupos polares) a partir del sistema *orto*-cloroformilo **116** cuya preparación ha sido recientemente descrita.^{58a}

Esquema 3.37: Síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas mediante el "efecto *terc-amino*".



Además, mediante el tratamiento de los productos **119**, resultado de la isomerización térmica, con haluros de trimetilsililo, podría regenerarse los uracilos fusionados de potencial actividad biológica.¹⁰⁰ Por otro lado, mediante la introducción del grupo farmacóforo 4-piridona-3-carboxilato sobre el anillo de pirimidina de los compuestos **119** se establecería una nueva ruta para la síntesis de nuevos análogos de los ácidos piromidínico y pipemidínico, de gran utilidad como fármacos antivirales.¹⁰¹

Figura 3.21: Ácidos piromidínico y pipemidínico.



99 Ojea, V.; Muínelo, I.; Quintela, J.M. *Tetrahedron* 1998, 54, 927-934.

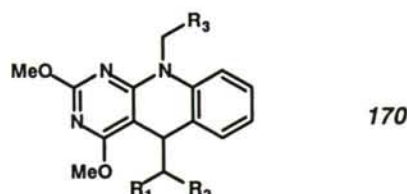
58 a Ple, N.; Turck, A.; Fiquet, E.; Queguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, *28*, 283.

100 a) Kandu, N.G.; Das, B.; Majumdar, M. *Synthesis* 1990, 243. b) Kandu, N.G.; Schmitz, S.A. *J. Heterocycl. Chem.* 1982, 19, 301.

101 Osselaere, J.P. *Arzneim-Forsch* **1975**, 25, 1712.

El trabajo realizado ha permitido constatar que mientras las 4-dialquilamino-5-vinilpirimidinas (**169**, R_4 = alquilo) experimentan procesos de isomerización similares a los descritos para los 6-amino-5-viniluracilos y originan pirido[2,3-*d*]pirimidinas del tipo **119**, fusionadas por su lado *e*, todas las 4-alquilarilamino-5-vinilpirimidinas sintetizadas (R_4 = arilo), aún estando estructuralmente dispuestas para experimentar el mismo proceso, reaccionan mediante una secuencia de electrociclación seguida de aromatización para originar nuevos sistemas heterotetracíclicos del tipo **170**.

Figura 3.22: Sistema heterotetracíclico tipo **170**.



El proceso de electrociclación implicado en esta isomerización, que tiene lugar sobre un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico, aunque poco frecuente en la bibliografía,¹⁰² cuenta con precedentes en la química del "efecto *terc*-amino" (véase la introducción de este trabajo, en la página 28, apartado 1.3).

3.5.1. Obtención de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina

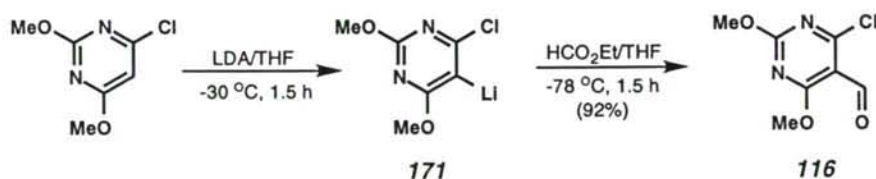
Las pirimidinas son sistemas altamente π -deficientes, y requieren la presencia de sutituyentes activantes para reaccionar con electrófilos. La formilación de las pirimidinas puede llevarse a cabo mediante las reacciones de Reimer-Tiemann y Vilsmeier, o a través de intermedios organometálicos. La metalación de las pirimidinas no sustituidas requiere el empleo de procedimientos basados en un intercambio halógeno-metal. Sin embargo, si el anillo presenta una sustitución adecuada, es posible la metalación directa mediante el tratamiento con la base adecuada. De esta forma, pueden prepararse múltiples derivados, selectivamente sustituidos en las posiciones 4, 5 y 6 de las pirimidinas que contengan sustituyentes con heteroátomos capaces de dirigir adecuadamente la metalación. Existen múltiples precedentes para la metalación y posterior reacción sobre la posición 5, sobre todo para pirimidinas sustituidas con grupos cloro y metoxilo en las posiciones 2, 4 y 6.¹⁰³

1 0 2 a) Kusimi, T.; Yoneda, K.; Kakisawa, H. *Synthesis* **1979**, 221. b) Jutz, C. *Top. Curr. Chem.* **1978**, 73, 125. c) Mao, Y.; Bockelheide, V. *J. Org. Chem.* **1980**, 45, 1547. d) Molnar, I.; Siegfried, G., Swiss Patent 450425, **1968**; *Chem. Abstr.* **1968**, 69, 96500.

1 0 3 Rewcastle, G.W.; Katrizky, A.R. *Adv. Heterocyclic. Chem.* **1993**, 56, 155 y referencias allí citadas.

Siguiendo el procedimiento descrito por Queguiner y *col.*^{58a} mediante el tratamiento de la 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina con diisopropilamido de litio en THF a baja temperatura, puede conseguirse la metalación de la posición 5. La reacción del intermedio organolítico **171** con formiato de etilo, a -78 °C para evitar la dimerización, transcurre en buen rendimiento, y tras la elaboración de la reacción puede obtenerse la 4-cloro-5-formilpirimidina **116** con un rendimiento del 92%.

Esquema 3.38: Preparación de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina (**116**).

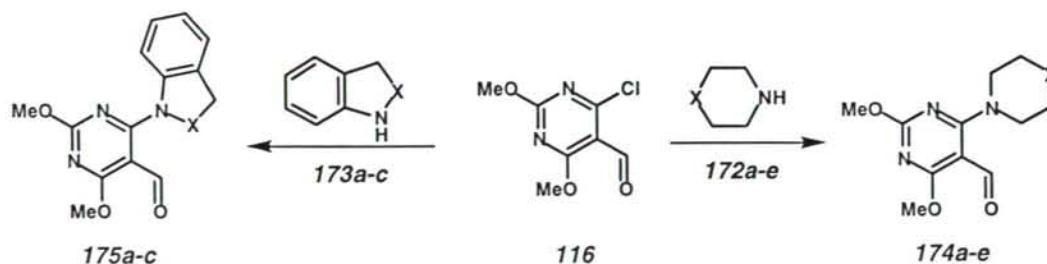


3.5.2. Preparación de las 4-amino-5-vinil-2,6-dimetoxipirimidinas

Los compuestos de partida para el estudio de la isomerización térmica se preparan fácilmente a partir de la 4-cloro-5-formilpirimidina (**116**) mediante el tratamiento secuencial con nucleófilos de nitrógeno y carbono.

De forma similar a la observada en las reacciones del 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo **117** con diferentes aminas (véase el apartado 3.4.1, en la página 77 de esta discusión) el desplazamiento nucleófilo del átomo de cloro sobre la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina transcurre con gran facilidad, cuando este compuesto se trata con las dialquilaminas **172a-e** o las alquilarilaminas **173a-c** en tetrahidrofurano a temperatura ambiente y en presencia de trietilamina como base auxiliar. La reacción de sustitución se completa en menos de 0'5 horas cuando se lleva a cabo con las dialquilaminas **172a-e**, y requiere períodos de agitación más prolongados para las alquilarilaminas **173a-c** (Tabla 3.13). En cualquier caso, las correspondientes 4-amino-5-formil-2,6-dimetoxipirimidinas **174a-e** y **175a-c** pueden aislarse en excelentes rendimientos tras la purificación del crudo de reacción mediante cromatografía en columna.

Esquema 3.39: Preparación de 4-dialquiamino- y 4-dialquilarilamino-5-formilpirimidinas.

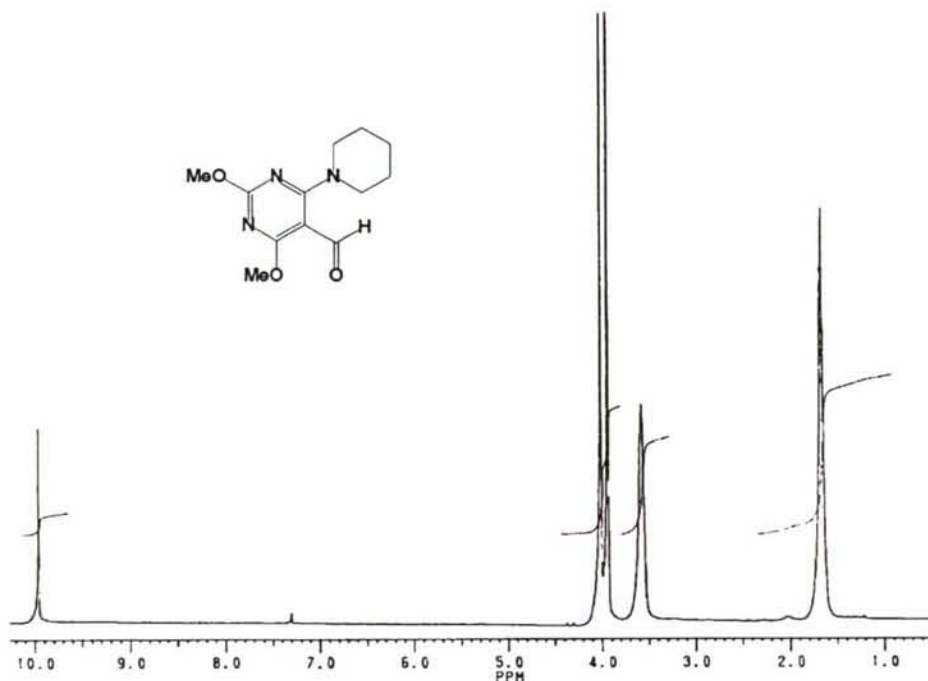


58 a Ple, N.; Turck, A.; Fiquet, E.; Queguiner, G. *J. Heterocycl. Chem.* **1991**, 28, 283.

Tabla 3.13: Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de los compuestos **174a-e** y **175a-c**.

Compuesto	Amina	X	t (h)	R (%)
174a	pirrolidina	-	0'3	100
174b	piperidina	CH ₂	0'1	95
174c	azepina	CH ₂ CH ₂	0'3	99
174d	N-4-fenilpiperazina	NPh	0'3	100
174e	morfolina	O	0'1	100
175a	indolina	CH ₂	0'5	100
175b	2-metilindolina	CHCH ₃	24	99
175c	tetrahydroquinolina	CH ₂ CH ₂	7	80

En los espectros de RMN de ¹H de las 4-amino-5-formil-2,6-dimetoxipirimidinas **174a-e** y **175a-c** se incluyen, además de los singletes correspondientes a los grupos formilo y metoxilo, con desplazamientos comprendidos entre 9'86-10'16 y 3'91-4'10, respectivamente, los grupos de señales correspondientes a las dialquil o dialquilarilaminas en la posición 4. Las absorciones de los grupos metileno en posición α al nitrógeno terciario son características, y aparecen como singletes anchos o multipletes con desplazamientos comprendidos entre 3'48 y 4'94 ppm. En la figura 3.23 se presenta, a modo de ejemplo, el espectro de RMN de ¹H obtenido para la 5-formil-2,6-dimetoxi-4-piperidinpirimidina (**174b**).

Figura 3.23: Espectro de RMN de ¹H de la 5-formil-2,6-dimetoxi-4-piperidinpirimidina (**174b**).


La condensación de Knoevenagel de las 4-amino-5-formil-2,6-dimetoxipirimidinas **174a-e** y **175a-c** con malononitrilo transcurre a temperatura ambiente, aunque requiere la presencia

de piperidina como catalizador del proceso, de forma similar a la observada en los procesos de condensación de los 6-amino-5-formiluracilos **164** (véase el apartado 3.4.2, en la página 78 de esta discusión). Las reacciones se completan en menos de cinco horas, y tras la elaboración y purificación mediante cromatografía en columna, las 4-dialquilamino-6-vinilpirimidinas **176** y las 4-alquilarilamino-6-vinilpirimidinas **177** se obtienen con excelentes rendimientos (véase la tabla 3.14), como sólidos amarillo-anaranjados.

Esquema 3.40: Preparación de 4-dialquilamino- y 4-dialquilarilamino-5-vinilpirimidinas.

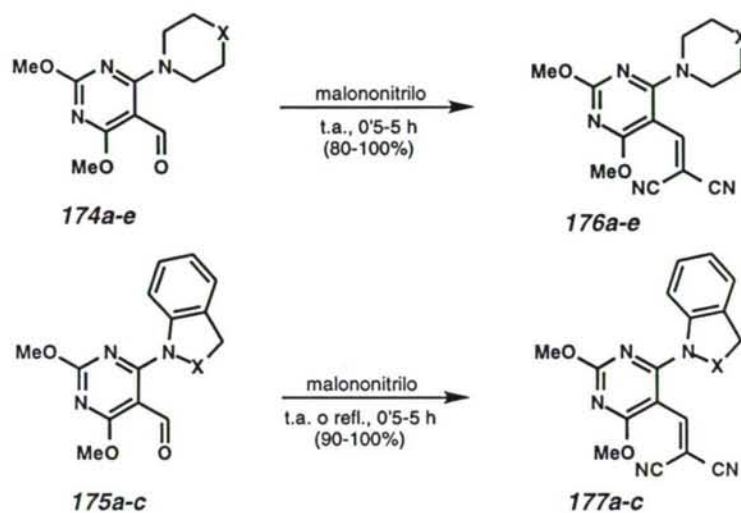


Tabla 3.14: Tiempos de reacción y rendimientos en la obtención de las naftiridinas **176a-e** y **177a-c**.

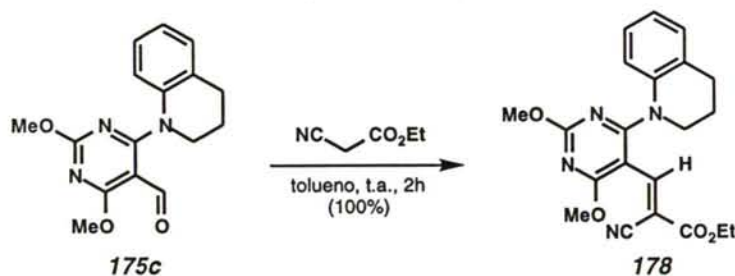
Compuesto	Grupo amino	X	t (h)	R (%)
176a	pirrolidinilo	-	5	100
176b	piperidino	CH ₂	1'5	99
176c	azepinilo	CH ₂ CH ₂	5	94
176d	N-4-fenilpiperazinilo	NPh	3	80
176e	morfolino	O	1'5	93
177a	indolinilo	CH ₂	4	100
177b	2-metilindolinilo	CHCH ₃	0'75	100
177c	tetrahydroquinolinilo	CH ₂ CH ₂	0'75	90

En los espectros de RMN de ¹H de los compuestos **176a-e** y **177a-c** se incluyen además de los singletes correspondientes a los grupos metoxilo y las absorciones características de los grupos dialquil o dialquilarilamino, las absorciones correspondientes a los protones vinílicos, como singletes con desplazamientos comprendidos entre 7'71 y 8'03 ppm. Por su parte, en los espectros de RMN de ¹³C, los carbonos del grupo vinilo resuenan con desplazamientos claramente diferenciados: los carbonos en posición α presentan desplazamientos comprendidos entre 152'5 y 154'3 ppm, mientras que los carbonos en la posición β , que soportan dos grupos ciano, se encuentran muy apantallados y presentan desplazamientos comprendidos entre 75'8 y 82'2 ppm.

Con la intención de analizar la influencia del número y tipo de sustituyentes sobre el grupo vinilo durante el proceso de isomerización de las 4-amino-5-vinilpirimidinas, nos pareció adecuado preparar algunos derivados que presentasen uno o dos grupos atractores de electrones, distintos del grupo ciano, sobre la posición β del grupo vinilo. De esta forma, se ensayaron las condensaciones de Knoevenagel de la 4-tetrahidroquinolinil-5-formilpirimidina **175c** con el cianoacetato de etilo, el malonato de dimetilo y el dibenzoilmetano, así como las olefinaciones de Wadsworth-Emmons de la misma pirimidina **175c** y la 4-indolinil-5-formilpirimidina **175a** con el bisfosfonato de tetraetilo, el fosfonoacetato de trietilo y el dietoxifosforilacetónitrilo.

La condensación del cianoacetato de etilo con la 4-tetrahidroquinolinil-5-formilpirimidina **175c** transcurre a temperatura ambiente con catálisis de piperidina. Transcurridas 2 horas, la reacción es completa, y tras la elaboración y purificación mediante cromatografía del crudo, se aisló un único producto de reacción. El espectro de RMN de ^1H incluye las absorciones características para los grupos metoxilo y tetrahidroquinolinilo, y además presenta un singlete, con un desplazamiento de 7'69 ppm que integra por un protón y que puede corresponder al protón vinílico en posición α del producto de condensación. En dicho espectro también se incluyen el conjunto de señales correspondiente al grupo etoxilo del carboxilato en posición β . Los espectros de RMN de ^{13}C y de masas obtenidos para el producto de reacción concuerdan también con la estructura propuesta para **178**. La geometría del doble enlace vinílico no ha podido ser determinada.

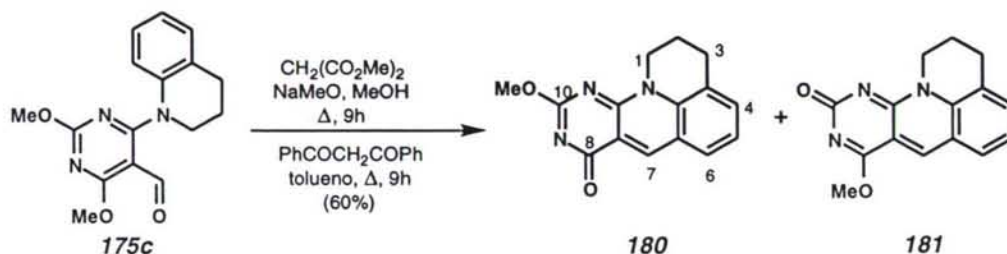
Esquema 3.41: Preparación de la 5-(2-ciano-2-etoxicarbonil)-4-tetrahidroquinolinipirimidina (**178**).



Las condensaciones de la 4-tetrahidroquinolinil-5-formilpirimidina **175c** con el malonato de dimetilo y el dibenzoilmetano no transcurrieron apreciablemente en las condiciones habituales (tolueno a temperatura ambiente con catálisis de piperidina). Para conseguir la condensación de **175c** con el malonato de dimetilo fue necesario el calentamiento de la mezcla con metóxido sódico en metanol durante 9 horas, mientras que la reacción con el dibenzoilmetano requirió el calentamiento de **175c** en tolueno, con destilación azeotrópica de agua durante un período similar. Tras la elaboración de las reacciones los espectros de RMN de ^1H permitieron constatar la formación de una mezcla de dos productos, con la misma composición en ambos casos. Tras la separación de los componentes de la mezcla, y basándonos en el análisis de los datos espectroscópicos obtenidos, se proponen dos

estructuras **180** y **181**, con un sistema de anillos fusionados quino[1,9,8-*e,f*][2,3-*d*]pirimidina.

Esquema 3.42: Condensación de **175c** con malonato de dimetilo o dibenzoilmetano.



Los espectros de RMN de ^1H de los productos **180** y **181** presentan, además de los multipletes correspondientes a los protones de los grupos metileno en α , β y γ al nitrógeno terciario, las absorciones correspondientes a la presencia de un grupo metoxilo, que aparecen como singletes con un desplazamiento de 4'05 y 4'15 ppm. En la zona aromática, los espectros incluyen dos dobletes y un doble doblete, que corresponden a las absorciones de los protones aromáticos de la quinolina, y también un singlete, que resuena con un desplazamiento de 8'53 ó 9'12 ppm, y que se asigna al protón sobre la posición 7 del tetraciclo (véanse las figuras 3.24 y 3.25). El número y la multiplicidad de las señales observadas en los espectros de RMN de ^{13}C , así como el ión molecular presente en los espectros de masas (FAB), también concuerdan con las estructuras propuestas.

Figura 3.24: Espectro de RMN de ^1H del tetraciclo **180**.

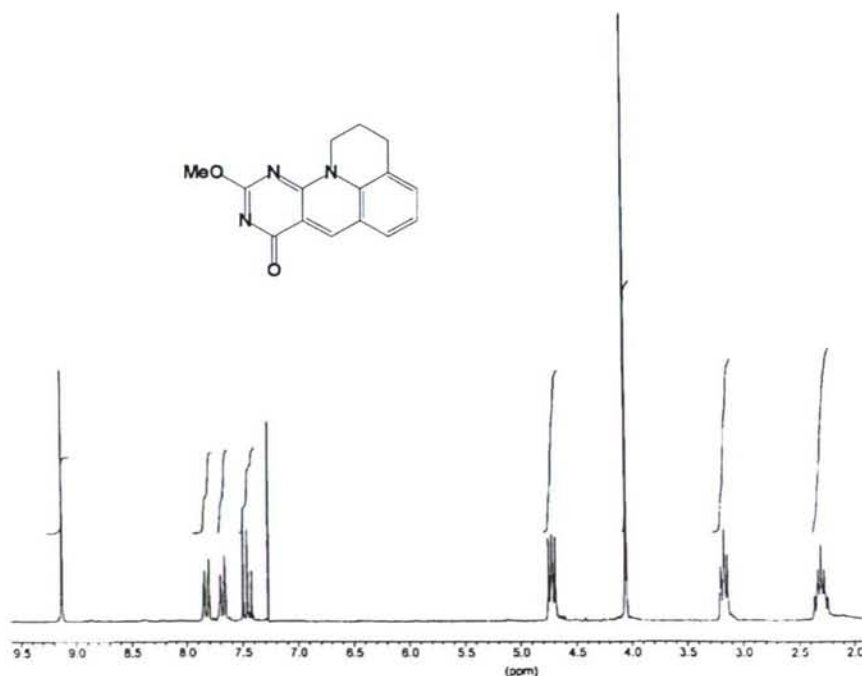
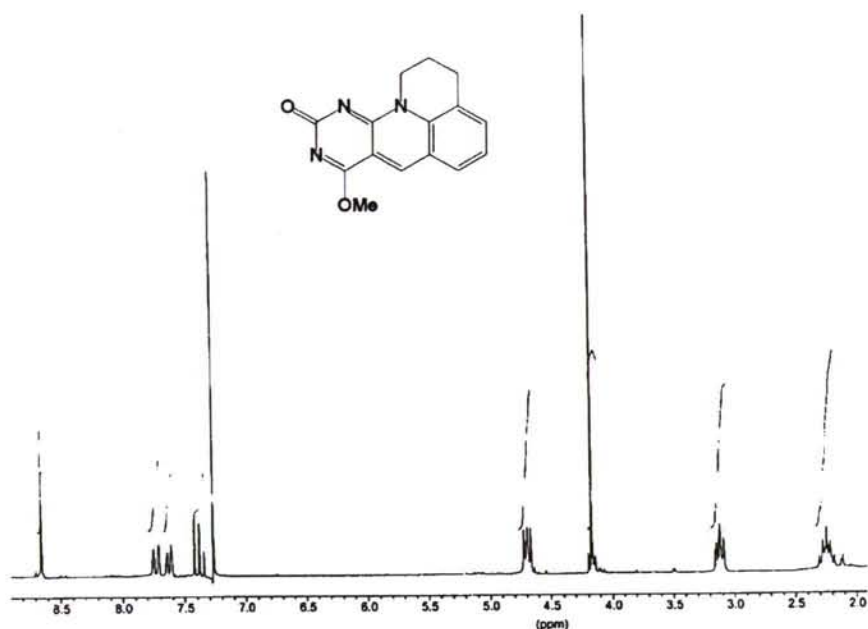
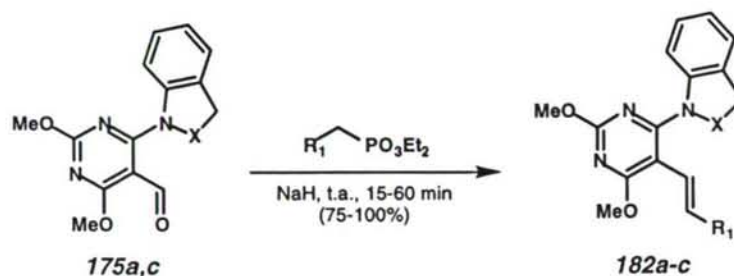


Figura 3.25: Espectro de RMN de ^1H del tetraciclo **181**.

La reacción de la 4-tetrahydroquinolinil-5-formilpiridina **175c** con los aniones derivados del tratamiento del bisfosfonato de tetraetilo o el fosfonoacetato de trietilo con hidruro sódico en tetrahidrofurano a temperatura ambiente transcurrió rápidamente para originar las correspondientes 5-vinilpirimidinas **182a** y **182b** con grupos etoxycarbonilo o dietoxifosforilo sobre la posición β del doble enlace, respectivamente. De forma análoga, la reacción de la 4-indolinil-5-formilpirimidina **175a** con el anión derivado del dietoxifosforilacetonitrilo dió lugar a la formación de la vinilpirimidina **182c**, con un solo grupo ciano en la posición β . Tras la elaboración de los crudos de reacción, y la purificación de las 5-vinilpirimidinas mediante cromatografía en columna, los espectros de RMN de ^1H permitieron constatar la formación de las vinilpirimidinas con una geometría *trans*. De esta forma, los protones vinílicos de la etoxycarbonilvinilpirimidina y la cianovinilpirimidina (**182a** y **182c**) aparecen como dobletes, con una constante de acoplamiento de 16'0 y 16'6 hercios, respectivamente, mientras que los mismos protones, para la dietoxifosforilvinilpirimidina **182b** resuenan como dobles dobletes, con constantes de acoplamiento $^3J_{\text{HH}}$ de 17'7 hercios y más de 20 hercios para el acoplamiento con el átomo de fósforo.

Esquema 3.43: Condensación de **175a,c** con metilfosfonatos.Tabla 3.15: Tiempos de reacción y rendimientos en la olefinación de las formilpirimidinas **175a,c**.

Compuesto	Grupo amino	X	R ₁	t (h)	R (%)
182a	tetrahidroquinolinilo	CH ₂ CH ₂	CO ₂ Et	1	87
182b	tetrahidroquinolinilo	CH ₂ CH ₂	PO ₃ Et ₂	1	100
182c	indolinilo	CH ₂	CN	0'25	75

3.5.3. Isomerización térmica de 4-amino-5-vinilpirimidinas

Una vez alcanzada la preparación de las series **176a-e**, **177a-c** y **182a-c** de 4-amino-5-vinilpirimidinas, se llevó a cabo el estudio de su isomerización térmica, con la intención de determinar la generalidad del método de síntesis de pirido[2,3-*d*]pirimidinas y estudiar la influencia de la naturaleza del grupo amino y de los sustituyentes sobre el anillo de pirimidina y el grupo vinilo sobre las condiciones, el rendimiento y la composición de los productos de la isomerización.

La isomerización térmica de las 4-dialquilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas **176a-e** requirió tiempos de reacción más largos que los empleados en la conversión de los aminouracilos y aminovinilpiridinas análogas, tal y como se muestra en la tabla 3.16. Mientras que el calentamiento de las pirrolidinil-, piperidin- y azepinilpirimidinas permite acceder a las correspondientes pirido[2,3-*d*]pirimidinas en buenos rendimientos, los rendimientos obtenidos en la transformación de las correspondientes piperazinil- y morfolinpirimidinas son muy pobres.

Esquema 3.44: Isomerización térmica de 4-dialquilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas.

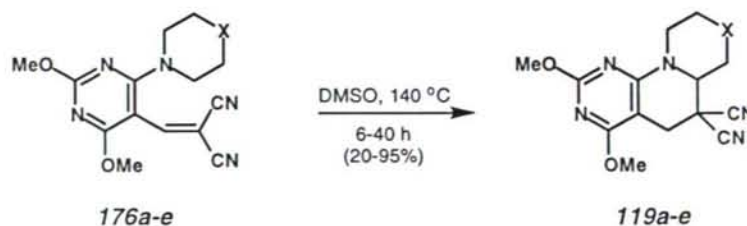
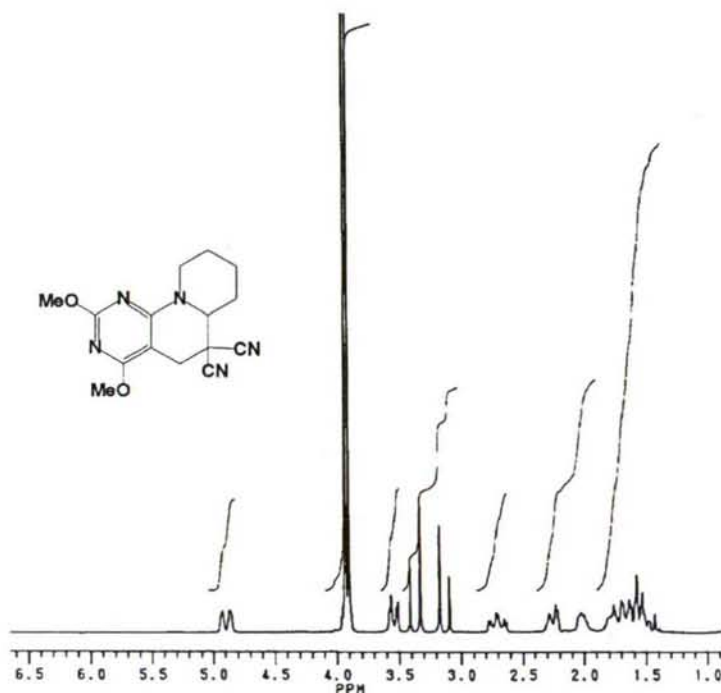


Tabla 3.16: Tiempos de reacción y rendimientos en la isomerización térmica de las vinilpiridinas **176a-e**.

Compuesto	Grupo amino	X	t (h)	R (%)
176a	pirrolidinilo	-	40	57
176b	piperidino	CH ₂	20	74
176c	azepinilo	CH ₂ CH ₂	6	95
176d	N-4-fenilpiperazinilo	NPh	20	20
176e	morfolino	O	45	~5

Los datos espectroscópicos obtenidos para los productos **119a-e** concuerdan con las estructuras propuestas. Los espectros de RMN de ¹H muestran como señales características las absorciones correspondientes a los protones situados sobre los carbonos cabeza de puente (H-3a, para el caso **a**, H-4a para los casos **b**, **d** y **e** y H-5a para el caso **c**) y las originadas por los hidrógenos del grupo metileno en posición α al anillo de pirimidina. Los hidrógenos sobre los carbonos cabeza de puente resuenan como dobles dobletes o multipletes con desplazamientos comprendidos entre 3'51 y 4'01 ppm, mientras que los hidrógenos sobre el carbono en posición α al anillo de pirimidina aparecen como dobletes, con una constante de acoplamiento del orden de 16 hercios y conformando sistemas AB. En la figura 3.26 se incluye, a modo de ejemplo, el espectro de RMN de ¹H obtenido para el hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*e*]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**119b**).

Figura 3.26: Espectro de RMN de ¹H del triciclo **119b**.

Por otra parte, el calentamiento de las 4-alquilarilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas **177a,c** en disolventes polares (DMSO, etanol o metanol) durante períodos de tiempo mucho más cortos que los empleados en la isomerización de las dialquilaminopirimidinas permitió su transformación en un único producto de reacción en cada caso (véase la tabla 3.17). Tras la elaboración y purificación de los crudos de reacción mediante recrystalización, los espectros de RMN permitieron constatar la formación de compuestos heterotetracíclicos derivados del sistema pirido[2,3-*d*]pirimidina. Sin embargo, dichos espectros de RMN de ^1H incluían las señales correspondientes a las cadenas aminoalquilo inalteradas, mientras que los grupos de señales presentes en la zona aromática integraban por tres protones (en lugar de los cuatro presentes en los grupos indolinilo y quinolinilo). Además, en los casos **a** y **c**, los espectros incluían una pareja de dobletes, formando un sistema AB centrado a 3'82 y 4'09 ppm, respectivamente. Por tanto, la isomerización térmica, en lugar de afectar a los grupos α -metileno al nitrógeno terciario, debía haber transcurrido mediante la interacción con el grupo arilamino. Teniendo en cuenta estos datos, pueden plantearse dos estructuras heterotetracíclicas **170** y **183**, en las que el nuevo enlace se establece entre el anillo aromático del grupo amino y las posiciones α y β del grupo vinilo, respectivamente. Tras la realización de experimentos DEPT de RMN de ^{13}C se pudo descartar la estructura **183**, al comprobar que las nuevas absorciones en la zona alifática correspondían a dos carbonos terciarios (sobre los carbonos 6 y 1'). La correlación de estas señales con el sistema AB observado en el espectro de RMN de ^1H , mediante la realización de experimentos de RMN bidimensional CH-CORR, así como los precedentes existentes en el transcurso de la isomerización térmica de las *o*-aminovinilpiridinas (véase la introducción, en la página 28), permiten asignar inequívocamente las estructuras **170** para los productos de la isomerización de **177a,c**.

Esquema 3.45: Isomerización térmica de 4-dialquilarilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas.

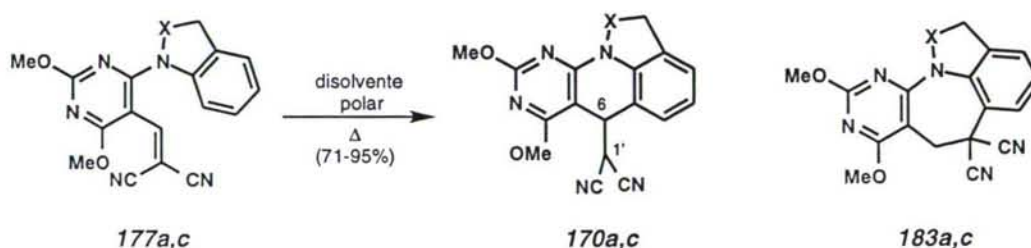


Tabla 3.17: Tiempos de reacción y rendimientos obtenidos en la isomerización térmica de las 4-alquilarilamino-5-(2,2-dicianovinil)pirimidinas **177a-c**.

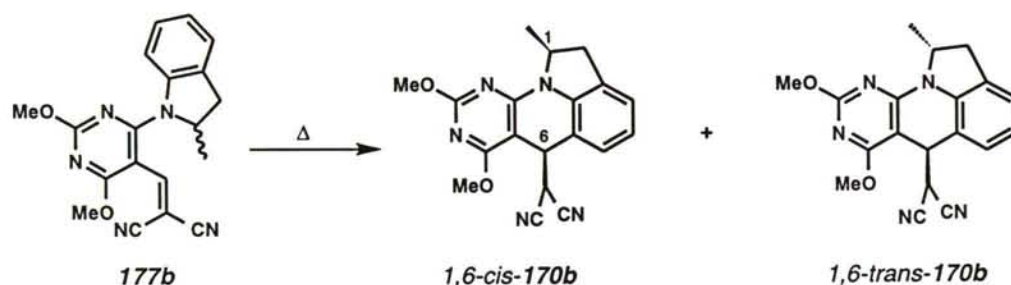
177	Grupo amino	X	DMSO ^a		EtOH ^b		MeOH ^b	
			t (h)	R (%)	t (h)	R (%)	t (h)	R (%)
a	indolinilo	CH ₂	0'83		3'5	78	5	71
b	2-metilindolinilo	CHCH ₃	0'25	95	2'0	88	4'5	95
c	tetrahydroquinolinilo	CH ₂ CH ₂			0'5	73		

^a Calentamiento a 140 °C, rendimientos tras cristalización.

^b Calentamiento a ebullición, rendimientos tras cristalización.

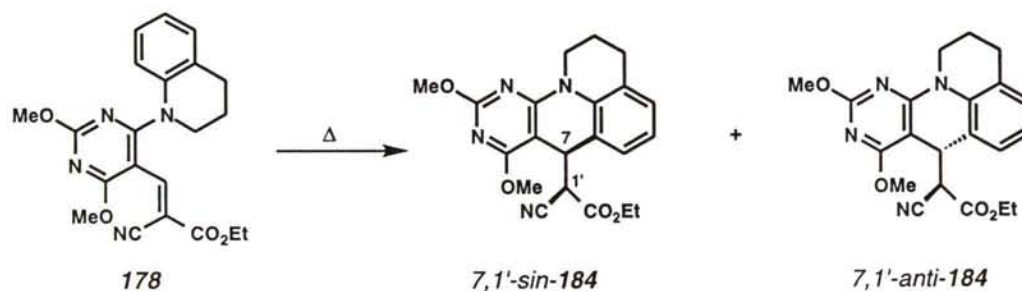
De forma análoga, el calentamiento de la 4-(2,3-dihidro-2-metilindolinil)-5-vinilpirimidina en metanol, etanol o dimetilsulfóxido da lugar a la formación de las correspondientes pirido[2,3-*d*]pirimidinas fusionadas **170b**, como una mezcla de diastereoisómeros *cis* y *trans* (véase el esquema 3.46). La integración relativa de las señales correspondientes a la resonancia de los grupos metilo en el espectro de RMN de ^1H del crudo de la isomerización revela la formación de ambos diastereoisómeros en una proporción 4:1.

Esquema 3.46: Isomerización térmica de 4-(2,3-dihidro-2-metilindolo)-5-vinilpirimidina (+/-)-**177b**.



Por otra parte, el calentamiento de la 4-tetrahydroquinolinil-5-(2-ciano-2-etoxycarbonilvinil)pirimidina **178**, también condujo a una mezcla de los dos diastereoisómeros, *sin* y *anti*, de la correspondiente pirido[2,3-*d*]pirimidina fusionada. En este caso, mediante la integración relativa de señales análogas en los espectros de RMN de ^1H obtenidos a lo largo del proceso de purificación del crudo de reacción, puede observarse una lenta interconversión entre los diastereoisómeros, para originar finalmente una mezcla 1:1.

Esquema 3.47: Isomerización térmica de la 4-tetrahydro-5-(2-ciano-2-etoxycarbonilvinil)pirimidina (**178**).

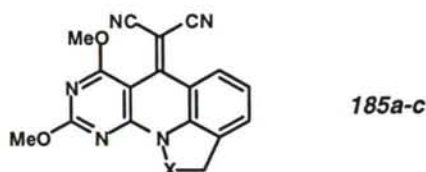


Por el contrario, tras el calentamiento prolongado de los 4-alkilarylaminos-5-vinilpirimidinas **182a**, **182b** y **182c**, con un solo grupo etoxycarbonilo, dietoxifosforilo o ciano, respectivamente, en la posición β del grupo vinilo, no se observó reacción alguna.

El proceso de purificación de las pirido[2,3-*d*]pirimidinas **170a-c** mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando mezclas de CH_2Cl_2 -hexano como eluyente, resultó inadecuado, pues se acompañaba de una descomposición parcial de los productos, que dificultaba considerablemente su aislamiento. Por tanto, los compuestos **170a-c** se

purificaron mediante recristalización. Mediante la agitación de la suspensión originada al añadir gel de sílice sobre una disolución de los tetraciclos **170a-c** en cloruro de metileno se consiguió una transformación completa en los productos de descomposición. Los espectros de RMN de ^1H de los subproductos mayoritarios se caracterizan por la presencia de las absorciones características de los grupos arilamino y metoxilo, así como por la ausencia del sistema AB correspondiente a la absorción de los protones sobre las posiciones α y β a los grupos ciano. En los espectros de RMN de ^{13}C obtenidos para los productos de descomposición, la sustitución de las absorciones correspondientes a los carbonos en α y β a los grupo ciano por dos nuevas señales, correspondientes a centros cuaternarios y con desplazamientos típicos para carbonos olefinicos, fundamenta la asignación de las estructuras del tipo **185a-c** (véase la figura 3.27). El resto de los datos espectroscópicos y de microanálisis, obtenidos para los compuestos **185a-c** concuerdan con las estructuras propuestas.

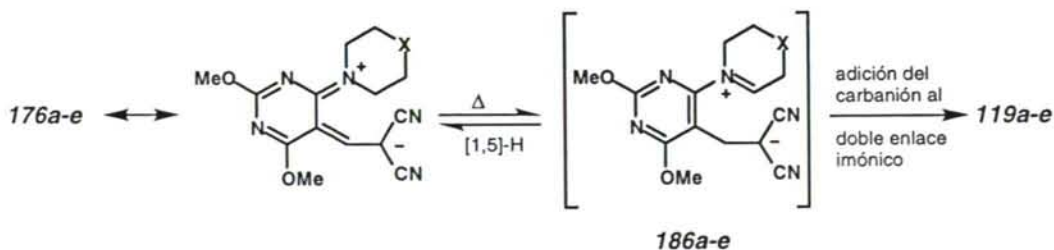
Figura 3.27: Artefactos producidos durante la purificación de los compuestos **170a-c**.



La isomerización térmica de las 4-dialquilamino-5-vinilpiridinas **176a-e** y de las 4-alquilarilamino-5-vinilpiridinas **177a-c**, **178** y **182a-c** debe de transcurrir de forma análoga a la descrita para otros sistemas *o*-aminovinilo, a través de un mecanismo por etapas y con participación de intermedios dipolares.

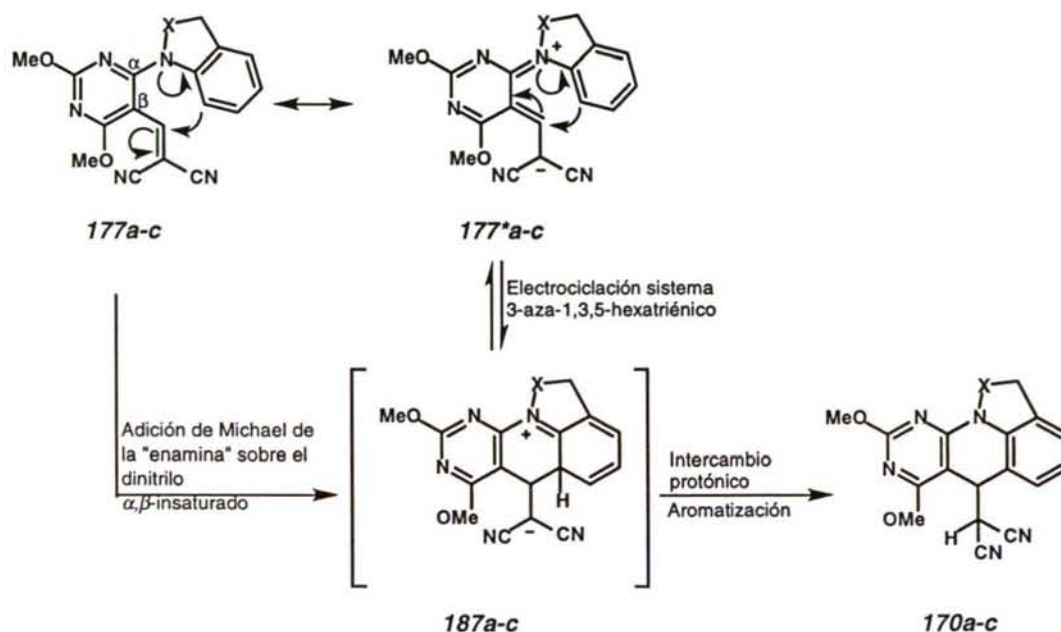
En el caso de los compuestos **176a-e** tiene lugar un proceso similar al descrito con anterioridad para las dialquilaminopiridinas **121** y **145**: una migración sigmatrópica [1,5] de hidrógeno desde uno de los grupos α -metileno al nitrógeno del grupo amino origina los intermedios 1,5-dipolares **186a-e**, con un "extremo negativo" estabilizado por la presencia de dos grupos atractores de electrones. Posteriormente, la adición intramolecular del carbanión sobre el doble enlace imónico da lugar al los productos ciclados **119a-e**.

Esquema 3.48: Mecanismo de la isomerización térmica de las 4-dialquilamino-5-vinilpirimidinas **176a-e**.



La isomerización de las 4-alkilarilamino-5-vinilpirimidinas **177a-c** transcurre mediante la formación de un nuevo enlace carbono-carbono entre la posición α del grupo vinilo y el grupo β -metino al nitrógeno del grupo amino, y debe transcurrir a través de un intermedio 1,5-dipolar **187a-c**. La primera etapa de la reacción puede interpretarse al menos de dos formas. Un ataque nucleófilo tipo "adición de Michael" del grupo arilamino con "carácter enamina" sobre la posición α del doble enlace vinílico, altamente deficiente en carga, puede originar directamente el intermedio **187a-c**. Sin embargo, la naturaleza deficiente de carga de la posición α del anillo de pirimidina, acentuada por la presencia de un grupo atractor de electrones en la posición β , debe comprometer al par libre de electrones sobre el nitrógeno terciario en una resonancia con el anillo de pirimidina, disminuyendo la reactividad tipo "enamina" del mismo y dando lugar a la participación de formas resonantes del tipo **177*a-c**, cuyo nitrógeno con carácter positivo confiere especial reactividad (tipo "terc-amino") a las dialquilaminopirimidinas. El sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico presente en estas formas resonantes debe sufrir un fácil proceso de electrociclación, que requiere bajas temperaturas de reacción,¹⁰⁴ para rendir el intermedio **187a-c**. Una segunda etapa, en la que el intermedio intercambia protones con el disolvente, en un proceso ácido-base, permite recuperar la aromaticidad del grupo amino involucrado en la isomerización, haciendo que la ciclación sea irreversible.

Esquema 3.49: Mecanismo propuesto para la isomerización térmica de los 2-alkilarilamino derivados **177a-c**.



De esta manera, aunque no se observó el progreso de la isomerización tras el calentamiento de los compuestos **177a-c** en cloruro de metileno, sí se produjo la transformación cuando se utilizó metanol como disolvente. Una dependencia similar ha sido descrita para otros procesos térmicos que transcurren con electrociclación de un sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico.¹⁰⁵

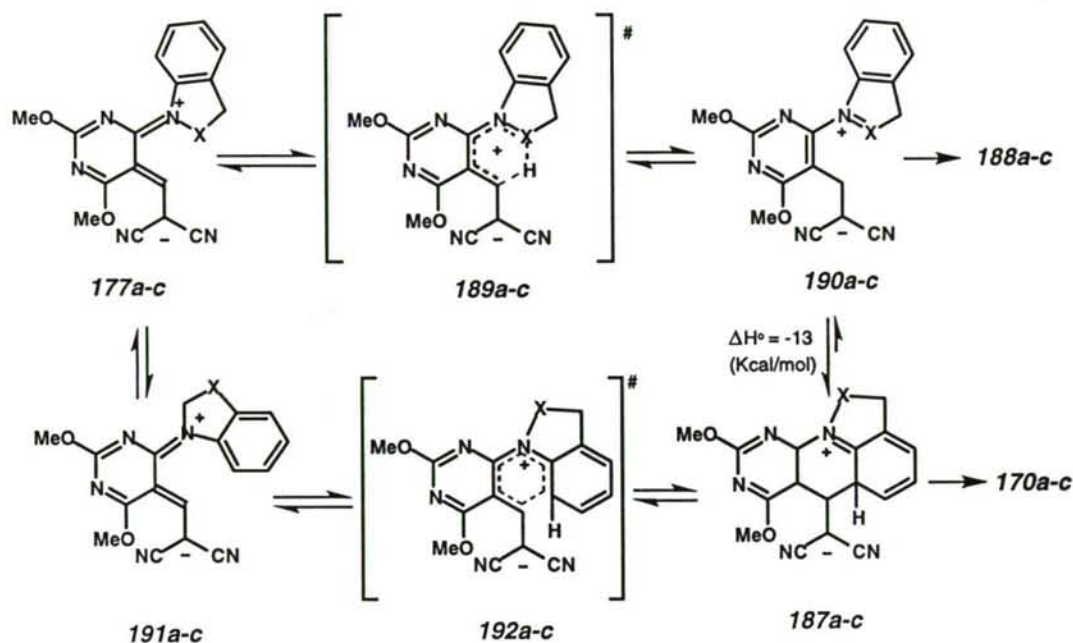
Los mecanismos propuestos permiten explicar las diferencias observadas en la reactividad de las 4-amino-5-vinilpirimidinas frente a la isomerización térmica, tanto con respecto a otros sistemas *o*-aminovinilo como en relación a la naturaleza del grupo amino y los sustituyentes sobre el grupo vinilo.

La regioselectividad observada en la isomerización térmica de las 4-alquilarilamino-5-vinilpirimidinas **177a-c**, que conduce exclusivamente a la formación de los heterotetraciclos **170a-c**, aún cuando dichos precursores (**177a-c**) se encuentren estructuralmente dispuestos para originar los isómeros **188a-c** mediante un proceso de isomerización similar al descrito para las 4-dialquilamino-5-vinilpirimidinas **176a-e**, es consistente con los mecanismos propuestos. La primera etapa de la isomerización de las alquilarilaminopirimidinas puede transcurrir mediante la interacción de la posición α del grupo vinilo con el grupo α -metileno o el grupo β -metino al nitrógeno terciario. Considerando que ambas interacciones se producen de forma competitiva, se establecerá un equilibrio entre los intermedios dipolares **190a-c** y **187a-c** resultado de dos transformaciones pericíclicas reversibles: la migración sigmatrópica [1,5]-H sobre el sistema 2-aza-2,4-pentadieno del confórmero **177a-c** o la electrociclación del sistema 3-aza-1,3,5-hexatriénico del confórmero **191a-c** (véase el esquema 3.50, en la siguiente página). La proporción en que se forman los intermedios **190a-c** y **187a-c** determinará la composición final de la mezcla de reacción, pues ambos evolucionan a través de procesos muy favorables e irreversibles (adición del carbanión al doble enlace imónico o aromatización) hacia los productos ciclados **188a-c** y **170a-c**. La proporción en que se forman los intermedios dipolares podrá ser consecuencia de su estabilidad termodinámica relativa, que puede estimarse mediante el cálculo aproximado de la entalpía de interconversión de ambos intermedios mediante la utilización de entalpías de disociación de enlace. Dado que la conversión de **190a-c** en su isómero **187a-c** requiere la rotura de un doble enlace C-C en un anillo aromático (+148 Kcal/mol), con la consiguiente pérdida de aromaticidad (+36 Kcal/mol) y la formación de dos enlaces carbono-carbono sencillos (-2x81) sobre un dieno conjugado (-9 Kcal/mol), la formación de **187a-c** a partir de **190a-c** será endotérmica en 13 Kcal/mol aproximadamente. Por tanto, bajo control termodinámico, no puede explicarse la formación mayoritaria del intermedio resultado de la electrociclación. Puesto que la isomerización térmica de las alquilarilpirimidinas **177a-c** transcurre con participación de los intermedios dipolares menos estables termodinámicamente es necesario asumir un control cinético del proceso. La formación

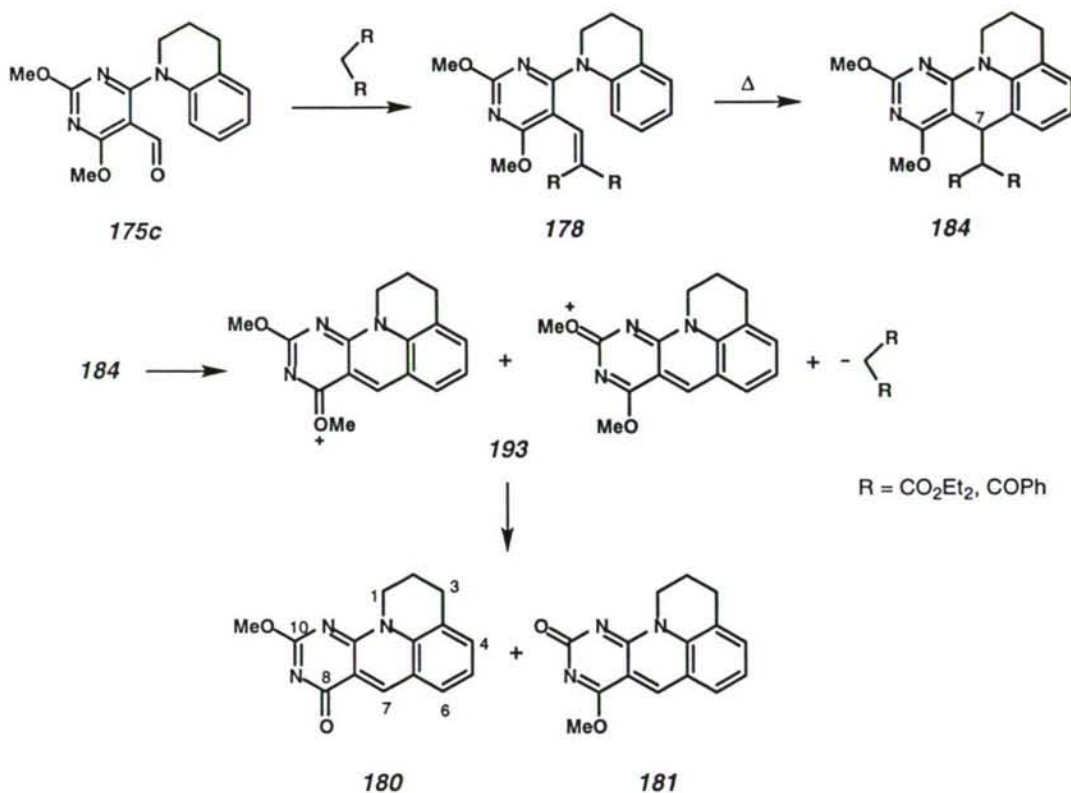
105 Bello, K.; Griffiths, J.; de Wit, P.P.; Erdhuis, E.W.P. *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* 1993, 1031.

selectiva de los productos **170a-c** será consecuencia de la mayor estabilidad de los estados de transición **192a-c**, que intervienen en el proceso de electrociclación del sistema azahexatriénico, con respecto a los correspondientes al proceso de migración sigmatrópica, **189a-c**.

Esquema 3.50: Regioselectividad observada en la isomerización térmica de 4-alkilarylaminas-5-vinilpirimidinas.



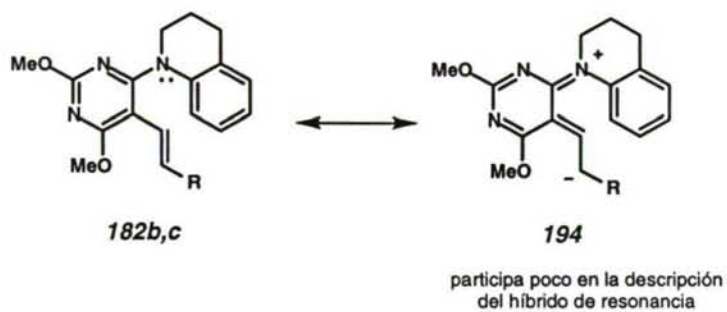
La formación de los sistemas triazatetracíclicos **180** y **181** como resultado de la reacción de las 4-alkylarylamino-5-formilpirimidinas con compuestos β -dicarbonílicos también puede racionalizarse considerando la ciclación de las 5-vinilpirimidinas **178** formadas temporalmente en el medio de reacción, mediante mecanismos de reacción análogos a los descritos. Los sistemas **184**, resultado de la isomerización, presentarían en este caso un sustituyente muy voluminoso en la posición 7, que sería susceptible de ser eliminado para originar intermedios del tipo **193**. Finalmente el ataque nucleófilo del anión β -dicarbonílico, del agua o de cualquier otro nucleófilo presente en el medio de reacción, sobre los grupos metilo unidos a átomos de oxígeno deficientes en carga podrían explicar la formación de mezclas de los compuestos **180** y **181**.

Esquema 3.51: Mecanismo propuesto para la obtención de **180**, **181** y **184**.

Por último, la ausencia de reacción durante el calentamiento de las 4-amino-5-vinilpirimidinas **182b** y **182c** con un único grupo atractor de electrones en la posición β del grupo vinilo es concordante con los resultados descritos en la bibliografía para *o*-vinilanilinas análogos.^{25c} La menor reactividad de este tipo de compuestos puede considerarse consecuencia de una menor participación de las formas resonantes con un nitrógeno terciario con carácter deficiente en electrones, del tipo **194** (véase el esquema 3.52, en la página siguiente), necesarias para que tenga lugar el proceso de electrociclación o de migración sigmatrópica. Además, el extremo negativo de los intermedios dipolares resultado del reordenamiento pericíclico no estaría suficientemente estabilizado.

25c Reinhoudt, D.N.; Verboom, W.; Visser, G.W.; Harkema, S. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 269.

Esquema 3.52: Forma resonante de 182b,c.



PARTE EXPERIMENTAL

General

Todas las reacciones que requieren condiciones anhidras se realizaron bajo atmósfera de argón en disolventes secos y recién destilados. El tetrahidrofurano y el tolueno se destilaron de sodio/benzofenona y el metanol se destiló de yodo/magnesio. Los rendimientos se refieren a compuestos cromatográfica y espectroscópicamente (^1H RMN) homogéneos.

Los reactivos fueron adquiridos en Aldrich o Fluka y se utilizaron sin purificar. Las reacciones se siguieron mediante cromatografía en capa fina en cromatofolios de gel de sílice (60F-254) de Merck y las manchas se visualizaron bajo luz ultravioleta (254 ó 360 nm) y por revelado con yodo/yoduro potásico en metanol. Para la cromatografía en columna se utilizó gel de sílice 60 (230-400 mesh) de Merck.

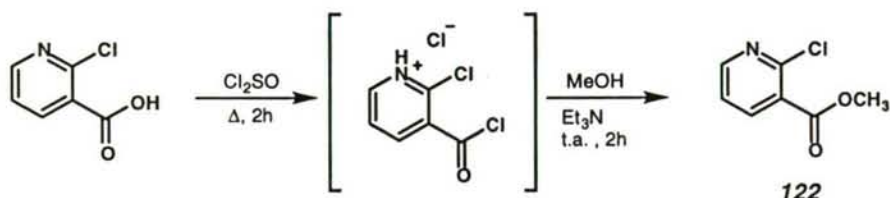
Los espectros de RMN se registraron en un espectrómetro Bruker AC200F (200 MHz para ^1H y 50 MHz para ^{13}C), utilizando CDCl_3 o DMSO-d_6 como disolventes. A menos que se especifique lo contrario, los datos descritos se refieren a espectros adquiridos en el primero de ellos. Los desplazamientos químicos están expresados en unidades δ , en partes por millón. Las multiplicidades de las señales de ^{13}C se asignaron por aplicación de una secuencia DEPT.

Los espectros de IR se registraron en un espectrofotómetro Perkin-Elmer 383IR, en pastillas de bromuro potásico. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG-Quattro mediante impacto electrónico (70 eV) o bombardeo de muestras, disueltas en tioglicerol, con átomos de cesio (FAB). Los microanálisis se realizaron mediante un analizador Carlo Erba EA 1108-CHNS-O en los laboratorios de Análisis Elemental de los Servicios Xerais de Apoio á Investigación de la Universidade da Coruña.

4.1. Preparación de 1,8-naftiridinas fusionadas

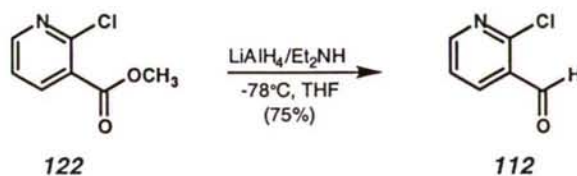
4.1.1. Preparación de la 2-cloro-3-formilpiridina (112)

2-cloro-3-metoxycarbonilpiridina (122)



Una disolución del ácido 2-cloronicotínico (10 g, 60 mmoles) en cloruro de tionilo (13'8 mL, 190 mmoles) se calienta a ebullición durante 2 h. Se deja enfriar y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en THF (100 mL) y la disolución se enfría en un baño de hielo-agua. A continuación, se añade, gota a gota y con agitación, una mezcla de Et₃N (8'83 mL, 60 mmol), MeOH (2'57 mL, 60 mmoles) y THF (10 mL), observándose la formación inmediata de un precipitado blanco (Et₃NHCl). La suspensión se agita a temperatura ambiente durante 2 h, y el disolvente se elimina a vacío. El residuo se suspende en AcOEt (300 mL) y se lava con agua (100 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de CH₂Cl₂/hexano 4:1 como eluyente, para dar 7'73 g de **122** (90%) como un aceite incoloro. RMN de ¹H: 3'93 (3H, s, CH₃); 7'30 (1H, dd, *J* = 4'7, 7'6 Hz, CHCHN); 8'12 (1H, dd, *J* = 2'0, 7'6 Hz, CHCCO₂CH₃); 8'48 (1H, dd, *J* = 2'0, 4'7 Hz, CHN). RMN de ¹³C: 53'3 (CH₃); 121'4 (CHCHN); 126'7 (CCO₂CH₃); 140'2 (CHCCO₂CH₃); 151'3 (C(Cl)); 152'2 (CHN); 164'8 (CO₂CH₃). IR (film, cm⁻¹): 3060, 3010, 2975, 2860 (CH); 1740 (CO); 1580, 1565 (CC). EM (m/z, %): 170 (M⁺, 17); 139 (46); 111 (21); 85 (62); 83 (100); 51 (32).

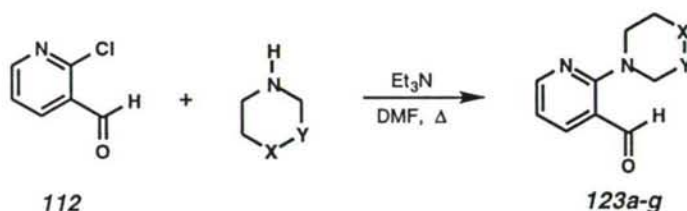
2-cloro-3-formilpiridina (112)



Sobre una suspensión de LiAlH₄ (1'62 g, 43 mmoles) en THF (200 mL) se añade Et₂NH (8'86 mL, 86 mmoles) y la mezcla resultante se agita hasta que se obtiene una disolución clara (12 h aproximadamente). La disolución se enfría a -78 °C y se añade gota a gota una

disolución de **122** (6'39 g, 37 mmoles) en THF (20 mL). Tras 20 h de agitación a $-78\text{ }^{\circ}\text{C}$ se adicionan 40 mL de HCl 2N, y la suspensión resultante se lleva a temperatura ambiente. Se añade una mezcla de 200 mL de HCl 2N y 40 mL de una disolución saturada de NaCl, y la disolución resultante se extrae con AcOEt (3x400 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de CH_2Cl_2 /hexano 2:1 como eluyente, para dar 3'9 g de **112** (75%) como un sólido blanco de pf. $52\text{--}54\text{ }^{\circ}\text{C}$. RMN de ^1H : 7'43 (1H, dd, $J = 4'9, 7'9\text{ Hz}$, CHCHN); 8'22 (1H, dd, $J = 2'1, 7'9\text{ Hz}$, CHCCHO); 8'60 (1H, dd, $J = 2'1, 4'9\text{ Hz}$, CHN); 10'43 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 123'2 (CHCHN); 128'8 (CCHO); 138'0 (CHCCHO); 153'5 (CCl); 154'1 (CHN); 189'1 (CHO). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 3040, 3005, 2910, 2895 (CH); 1690 (CO); 1590, 1560, 1510 (CC). EM (m/z, %): 143 ($\text{M}^{+}+2$, 19); 141 (M^{+} , 54); 140 (29); 130 (30); 112 (22); 105 (24); 86 (69); 84 (100). Anal. Calc. $\text{C}_6\text{H}_4\text{NOCl}$: C, 50'91; H, 2'85; N, 9'90. Enc.: C, 50'85; H, 2'93; N, 9'82.

4.1.2. Preparación de 2-amino-3-formilpiridinas



Procedimiento general

Una disolución de **112** (0'5 g, 3'54 mmoles), la amina adecuada (3'89 mmoles) y Et_3N (0'48 mL, 3'54 mmoles) en DMF (5 mL) se calienta a ebullición hasta la completa desaparición del producto de partida en CCF (aproximadamente 2 h). La mezcla se enfría, se vierte sobre una disolución saturada de NaCl (50 mL) y se extrae con AcOEt (3x30 mL). Las fases orgánicas se juntan y secan (Na_2SO_4), el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

3-formil-2-(1-pirrolidinil)piridina (**123a**). Preparada mediante el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 0'56 g de **123a** (90%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 1'94-2'00 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'50-3'57 (4H, m, NCH_2); 6'69 (1H, dd, $J = 4'6, 7'6\text{ Hz}$, CHCHN); 7'93 (1H, dd, $J = 2'0, 7'6\text{ Hz}$, CHCCHO); 8'31 (1H, dd, $J = 2'0, 4'6\text{ Hz}$, CHN); 10'0 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 25'4 (NCH_2CH_2); 50'7 (NCH_2); 111'7 (CHCHN); 116'2 (CCHO); 141'5 (CHCCHO); 152'6 (CHN); 156'5 (NCN); 189'1 (CHO). IR (film, cm^{-1}):

3060, 3040, 3005, 2980, 2875 (CH); 1670 (CO); 1580, 1545, 1535 (CC). EM (m/z, %): 176 (M⁺, 30); 149 (27); 147 (M⁺-CHO, 32); 120 (31); 119 (100); 107 (31); 84 (46).

3-formil-2-piperidinpiridina (**123b**). Preparada mediante el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 0'64 g de **123b** (95%) como un aceite amarillo. RMN de ¹H: 1'73-1'78 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂); 3'40-3'42 (4H, m, NCH₂); 6'85 (1H, dd, *J* = 4'6, 7'5 Hz, CHCHN); 7'97 (1H, dd, *J* = 2'1, 7'5 Hz, CHCCHO); 8'36 (1H, dd, *J* = 2'1, 4'6 Hz, CHN); 10'0 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C: 24'4 (NCH₂CH₂CH₂); 26'0 (NCH₂CH₂); 52'5 (NCH₂); 115'4 (CHCHN); 119'4 (CCHO); 139'5 (CHCCHO); 152'4 (CHN); 162'6 (NCN); 190'1 (CHO). IR (film, cm⁻¹): 3060, 3040, 2980, 2850 (CH); 1680 (CO); 1580, 1555, 1545 (CC). EM (m/z, %): 190 (M⁺, 36); 84 (69); 82 (100); 79 (43); 78 (31).

3-formil-2-(1-perhidroazepinil)piridina (**123c**). Preparada mediante el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente, se obtuvieron 0'56 g de **123c** (98%) como un aceite amarillo. RMN de ¹H: 1'46-1'56 (4H, m, NCH₂CH₂CH₂); 1'75-1'81 (4H, m, NCH₂CH₂); 3'68 (4H, t, *J* = 5'7 Hz, NCH₂); 6'76 (1H, dd, *J* = 4'5, 7'7 Hz, CHCHN); 7'98 (1H, dd, *J* = 1'9, 7'7 Hz, CHCCHO); 8'35 (1H, dd, *J* = 1'9, 4'5 Hz, CHN); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C: 27'8 (NCH₂CH₂CH₂); 28'6 (NCH₂CH₂); 51'6 (NCH₂); 112'4 (CHCHN); 116'3 (CCHO); 141'5 (CHCCHO); 151'9 (CHN); 159'7 (NCN); 189'4 (CHO). IR (film, cm⁻¹): 3060, 3005, 2930, 2850 (CH); 1680 (CO); 1590, 1550, 1535 (CC). EM (m/z, %): 204 (M⁺, 77); 187 (59); 161 (44); 147 (78); 133 (83); 119 (100); 107 (60); 94 (57).

2-(*N*-4-fenilpiperazinil)-3-formilpiridina (**123d**). Preparada mediante el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 0'82 g de **123d** (88%) como un aceite amarillo. RMN de ¹H: 3'35-3'40 (4H, m, PhNCH₂); 3'62-3'67 (4H, m, PyNCH₂); 6'89-6'98 (4H, m, Ph, CHCHN); 7'01-7'30 (2H, m, Ph); 8'20 (1H, dd, *J* = 2'0, 7'7 Hz, CHCCHO); 8'41 (1H, dd, *J* = 2'0, 4'9 Hz, CHN); 10'08 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C: 49'1 (CH₂NPh); 50'9 (PyNCH₂); 116'1 (CHCHN); 119'5 (CCHO); 140'6 (CHCCHO); 152'5 (CHN); 161'4 (NCN); 189'7 (CHO); 116'1, 120'0, 129'1, 150'9 (Ph). IR (film, cm⁻¹): 3080, 3050, 2995, 2910, 2850 (CH); 1680 (CO); 1590, 1570, 1550, 1510 (CC). EM (m/z, %): 267 (M⁺, 53); 148 (34); 145 (94); 135 (99); 132 (100); 119 (32); 105 (55); 104 (93); 79 (50); 77 (75).

3-formil-2-morfolinpiridina (**123e**). Preparada mediante el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente, se obtuvieron 0'58 g de **123e** (85%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 3'44-3'49 (4H, m, NCH_2); 3'85-3'90 (4H, m, OCH_2); 6'96 (1H, dd, $J = 4'8$, 7'5 Hz, CHCHN); 8'02 (1H, dd, $J = 2'0$, 7'5 Hz, CHCCHO); 8'40 (1H, dd, $J = 2'0$, 4'8 Hz, CHN); 10'03 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 51'1 (NCH_2); 66'6 (OCH_2); 116'0 (CHCHN); 119'3 (CCHO); 140'9 (CHCCHO); 152'4 (CHN); 161'2 (NCN); 189'5 (CHO). IR (film, cm^{-1}): 3060, 2945, 2900, 2860 (CH); 1680 (CO); 1580, 1540, 1515 (CC). EM (m/z , %): 192 (M^+ , 51); 175 (18); 161 (27); 133 (40); 119 (29); 107 (58); 106 (40); 79 (100); 78 (43).

3-formil-2-tiomorfolinpiridina (**123f**). Preparada mediante el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 0'46 g de **123f** (65%) como un sólido amarillo de pf. 77-79 °C (hexano). RMN de ^1H : 2'79-2'85 (4H, m, SCH_2); 3'72-3'77 (4H, m, NCH_2); 6'95 (1H, dd, $J = 4'8$, 7'5 Hz, CHCHN); 8'02 (1H, dd, $J = 1'9$, 7'5 Hz, CHCCHO); 8'39 (1H, dd, $J = 1'9$, 4'8 Hz, CHN); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'5 (SCH_2); 53'6 (NCH_2); 116'2 (CHCHN); 119'7 (CCHO); 140'6 (CHCCHO); 152'4 (CHN); 162'0 (NCN); 189'6 (CHO). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 2960, 2910, 2840 (CH); 1685 (CO); 1580, 1560, 1540 (CC). EM (m/z , %): 208 (M^+ , 61); 179 (32); 161 (33); 147 (34); 135 (93); 106 (43); 79 (100); 78 (53). Anal. Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: C, 57'67; H, 5'81; N, 13'45. Enc.: C, 57'55; H, 5'93; N, 13'62.

3-formil-2-(2-metilmorfolin)piridina (**123g**). Preparada mediante el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 0'72 g de **123g** (100%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 1'19 (3H, d, $J = 6'2$ Hz, CH_3); 2'88 (1H, dd, $J = 12'9$, 10'2 Hz, Hax-3); 3'10-3'18 (1H, m, Hax-5); 3'54-3'65 (2H, m, Hec-3,5); 3'79-3'93 (3H, m, Hax-2,6, Hec-6); 6'91 (1H, dd, $J = 4'8$, 7'6 Hz, CHCHN); 7'97 (1H, dd, $J = 2'0$, 7'6 Hz, CHCCHO); 8'35 (1H, dd, $J = 2'0$, 4'8 Hz, CHN); 9'98 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 18'7 (CH_3); 50'7 (NCH_2); 57'0 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_3$); 66'6 (OCH_2); 71'7 (OCHCH_3); 116'0 (CHCHN); 119'4 (CCHO); 141'1 (CHCCHO); 152'6 (CHN); 161'1 (NCN); 189'6 (CHO). IR (film, cm^{-1}): 3050, 2970, 2850 (CH); 1680 (CO); 1580, 1560, 1540 (CC). EM (m/z , %): 206 (M^+ , 10); 189 (12); 133 (19); 107 (19); 106 (26); 79 (100); 78 (30); 52 (27).

4.1.3. Preparación de 2-amino-3-vinilpiridinas

*Obtención de 2,2-dicianovinilpiridinoderivados, procedimiento general:*

Una disolución de la 2-amino-3-formilpiridina **123a-g** (1'2 mmoles) y malononitrilo (0'16 g, 2'4 mmoles) en tolueno (3 mL), se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición de la piridina de partida por CCF (15 horas aprox.). El disolvente se evapora bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

3-(2,2-dicianovinil)-2-(1-pirrolidinil)piridina (**121a**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'27 g de **121a** (99%) como un sólido amarillo anaranjado de pf. 114-116 °C (hexano/EtOH). RMN de ^1H : 1'94-2'00 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'54-3'59 (4H, m, NCH_2); 6'72 (1H, dd, $J = 4'6, 7'9$ Hz, CHCHN); 7'90 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'02 (1H, dd, $J = 1'8, 7'9$ Hz, CHCHCHN); 8'28 (1H, dd, $J = 1'8, 4'6$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 25'5 (NCH_2CH_2); 51'2 (NCH_2); 77'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'1 ($\text{CCH}=\text{C}$); 112'7, 114'4 (CN); 113'1 (CHCHN); 138'2 (CHCHCHN); 153'2 (CHN); 157'5 ($\text{CH}=\text{C}$); 158'7 (NCN). IR (KBr, cm^{-1}): 3090, 2990, 2980, 2850 (CH); 2220 (CN); 1590, 1560, 1535 (CC). EM (m/z, %): 224 (M^+ , 17); 195 (37); 170 (20); 131 (22); 86 (39); 84 (68); 70 (23); 51 (36); 49 (100). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$: C, 69'62; H, 5'39; N, 24'98. Enc.: C, 69'45; H, 5'53; N, 24'75.

3-(2,2-dicianovinil)-2-piperidinpiridina (**121b**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 0'29 g de **121b** (99%) como un sólido amarillo de pf 167-169 °C (hexano/EtOH). RMN de ^1H : 1'71-1'76 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'28-3'31 (4H, m, NCH_2); 6'96 (1H, dd, $J = 4'6, 7'7$ Hz, CHCHN); 7'76 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'26 (1H, dd, $J = 2'0, 7'7$ Hz, CHCHCHN); 8'41 (1H, dd, $J = 2'0, 4'6$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 24'2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'1 (NCH_2CH_2); 52'8 (NCH_2); 81'0 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'6, 113'9 (CN); 115'7 (CCHC); 116'4 (CHCHN); 137'8 (CHCHCHN); 152'9 (CHN); 157'1 ($\text{CH}=\text{C}$); 162'5 (NCN). IR (KBr, cm^{-1}): 3030, 3000, 2980, 2945, 2920, 2860 (CH); 2215 (CN); 1580, 1570, 1550 (CC). EM (m/z, %): 238 (M^+ , 45); 237 (21); 198 (28); 184 (25); 173 (37); 156 (43); 86 (59); 84 (100). Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$: C, 70'57; H, 5'92; N, 23'51. Enc.: C, 70'75; H, 5'63; N, 23'82.

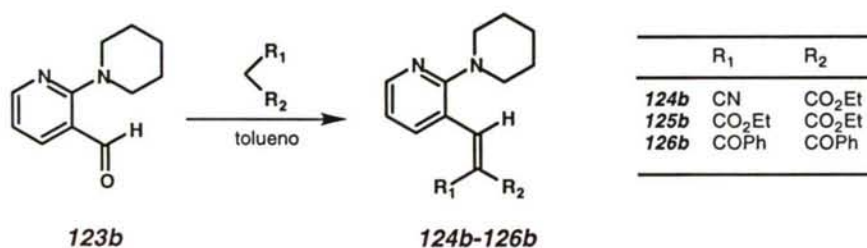
3-(2,2-dicianovinil)-2-(1-perhidroazepinil)piridina (**121c**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 0'26 g de **121c** (86%) como un sólido rojizo de pf. 95-97 °C (hexano/EtOH 2:1). RMN de ^1H : 1'60-1'66 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'87-1'90 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'59 (4H, t, $J = 5'7$ Hz, NCH_2); 6'79 (1H, dd, $J = 4'7$, 7'9 Hz, CHCHN); 7'77 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'09 (1H, dd, $J = 1'8$, 7'9 Hz, CHCHCHN); 8'31 (1H, dd, $J = 1'8$, 4'7 Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 27'4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'9 (NCH_2CH_2); 52'7 (NCH_2); 78'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8 ($\text{CCH}=\text{C}$); 112'7, 114'0 (CN); 114'2 (CHCHN); 138'5 (CHCHCHN); 152'3 (CHN); 158'8 ($\text{CH}=\text{C}$); 160'9 (NCN). IR (KBr, cm^{-1}): 3030, 2930, 2860 (CH); 2230 (CN); 1590, 1510, 1490 (CC). EM (m/z, %): 253 ($\text{M}^+ + 1$, 9); 252 (M^+ , 52); 251 ($\text{M}^+ - 1$, 13); 212 (100); 209 (31); 195 (37); 187 (42); 170 (46); 156 (55); 131 (48). Anal. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C, 71'40; H, 6'39; N, 22'21. Enc.: C, 71'31; H, 6'51; N, 22'42.

3-(2,2-dicianovinil)-2-(N-4-fenilpiperazinil)piridina (**121d**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 0'37 g de **121d** (99%) como un sólido amarillo de pf. 188-190 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'32-3'40 (4H, m, PhNCH_2); 3'47-3'54 (4H, m, PyNCH_2); 6'88-7'00 (3H, m, Ph); 7'05 (1H, dd, $J = 4'8$, 7'9 Hz, CHCHN); 7'26-7'35 (2H, m, Ph); 7'86 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'31 (1H, dd, $J = 1'8$, 7'9 Hz, CHCHCHN); 8'46 (1H, dd, $J = 1'8$, 4'8 Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 49'3 (CH_2NPh); 51'5 (PyNCH_2); 82'3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'3, 113'6 (CN); 116'2 ($\text{CCH}=\text{C}$); 116'4 (CHCHN); 137'9 (CHCHCHN); 152'9 (CHN); 156'5 ($\text{CHC}(\text{CN})_2$); 161'6 (NCN); 117'4, 120'4, 129'2, 150'8 (Ph). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 3030, 2980, 2900, 2840, 2820 (CH); 2215 (CN); 1600, 1575, 1555 (CC). EM (m/z, %): 315 (M^+ , 13); 183 (13); 145 (39); 132 (100); 104 (47); 77 (38). Anal. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5$: C, 72'36; H, 5'43; N, 22'21. Enc.: C, 72'39; H, 5'49; N, 22'39.

3-(2,2-dicianovinil)-2-morfolinpiridina (**121e**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:2 como eluyente. Se obtuvieron 0'17 g de **121e** (60%) como un sólido anaranjado de pf. 133-135 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'33-3'37 (4H, m, NCH_2); 3'84-3'89 (4H, m, OCH_2); 7'07 (1H, dd, $J = 4'7$, 7'8 Hz, CHCHN); 7'84 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'30 (1H, dd, $J = 1'9$, 7'8 Hz, CHCHCHN); 8'46 (1H, dd, $J = 1'9$, 4'7 Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 51'8 (NCH_2); 66'6 (OCH_2); 82'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'2, 113'5 (CN); 116'1 ($\text{CCH}=\text{C}$); 117'4 (CHCHN); 137'9 (CHCHCHN); 152'8 (CHN); 156'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 161'5 (NCN). IR (KBr, cm^{-1}): 3030, 2975, 2940, 2850 (CH); 2230 (CN); 1570, 1550 (CC). EM (m/z, %): 240 (M^+ , 10); 183 (31); 156 (37); 149 (100); 86 (44); 84 (67); 83 (44). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: C, 64'99; H, 5'03; N, 23'32. Enc.: C, 65'12; H, 4'92; N, 23'42.

3-(2,2-dicianovinil)-2-tiomorfolinpiridina (**121f**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:2 como eluyente. Se obtuvieron 0'29 g de **121f** (96%) como un sólido amarillo de pf. 128-130 °C (hexano/EtOH 2:1). RMN de ^1H : 2'80-2'90 (4H, m, SCH₂); 3'60-3'70 (4H, m, NCH₂); 7'05 (1H, dd, $J = 4'8, 7'8$ Hz, CHCHN); 7'76 (1H, s, CH=C); 8'30 (1H, dd, $J = 1'8, 7'8$ Hz, CHCHCHN); 8'44 (1H, dd, $J = 1'8, 4'8$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 27'4 (SCH₂); 53'9 (NCH₂); 82'3 (C(CN)₂); 112'2, 113'5 (CN); 116'3 (CCH=C); 117'3 (CHCHN); 137'9 (CHCHCHN); 152'7 (CHN); 156'4 (CH=C); 162'2 (NCN). IR (KBr, cm⁻¹): 3010, 2990, 2970, 2930, 2850 (CH); 2230 (CN); 1580, 1555 (CC). EM (m/z, %): 256 (M⁺, 29); 195 (19); 183 (100); 156 (31); 127 (30). Anal. Calc. C₁₃H₁₂N₄S: C, 60'92; H, 4'72; N, 21'86. Enc.: C, 60'71; H, 4'63; N, 21'98.

3-(2,2-dicianovinil)-2-(2-metilmorfolin)piridina (**121g**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'21 g de **121g** (70%) como un sólido amarillo de pf. 99-101 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'21 (3H, d, $J = 6'2$ Hz, CH₃); 2'91 (1H, dd, $J = 12'8, 10'2$ Hz, Hax-3); 3'22-3'45 (3H, m, Hax-5, Hec-3,5); 3'72-3'85 (2H, m, Hax-2,6); 3'92-3'95 (1H, m, Hec-6); 7'04 (1H, dd, $J = 4'7, 7'8$ Hz, CHCHN); 7'80 (1H, s, CHC=C); 8'27 (1H, dd, $J = 1'8, 7'8$ Hz, CHCHCHN); 8'43 (1H, dd, $J = 1'8, 4'7$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 18'8 (CH₃); 51'5 (NCH₂); 57'4 (NCH₂CHCH₃); 66'5 (OCH₂); 71'7 (CH₃CHOC); 82'4 (C(CN)₂); 112'3, 113'6 (CN); 116'1 (CCH=C); 117'4 (CHCHN); 138'1 (CHCHCHN); 152'9 (CHN); 156'5 (CH=C); 161'5 (NCN). IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 2920, 2850 (CH); 2225 (CN); 1600, 1550 (CC). EM (m/z, %): 257 (M⁺+1, 4); 223 (3); 149 (40); 84 (74); 69 (81); 49 (100). Anal. Calc. C₁₄H₁₄N₄O: C, 66'13; H, 5'55; N, 22'03. Enc.: C, 66'32; H, 5'73; N, 22'32.



3-(2-ciano-2-etoxycarbonilvinil)-2-piperidinpiridina (**124b**). Una disolución de **123b** (230 mg, 1'2 mmoles) y cianoacetato de etilo (0'26mL, 2'4 mmoles) en tolueno (3 mL) se agita durante 24 h. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 0'32 g de **124b** (94%) como un sólido

amarillo de pf. 57-59 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1'69-1'73 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'25-3'30 (4H, m, NCH_2); 4'38 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6'89-6'95 (1H, m, CHCHN); 8'30 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'32-8'36 (2H, m, CHCHCHN , CHN). RMN de ^{13}C : 14'1 (CH_3); 24'3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'1 (NCH_2CH_2); 52'5 (NCH_2); 62'4 (OCH_2); 102'0 ($\text{CH}=\text{C}$); 115'4 (CN); 116'2 (CHCHN); 116'4 ($\text{CCH}=\text{C}$); 137'9 (CHCHCHN); 151'5, 152'4 (CHN, $\text{CH}=\text{C}$); 162'5, 162'7 (NCN, CO_2Et). IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 2840 (CH); 2220 (CN); 1600, 1580, 1550 (CC). EM (m/z, %): 285 (M^+ , 2); 256 (6); 212 (50); 156 (100); 131 (41); 102 (37). Anal. Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 67'35; H, 6'71; N, 14'73. Enc.: C, 67'15; H, 6'94; N, 14'67.

3-(2,2-dietoxycarbonilvinil)-2-piperidinpiridina (**125b**). Una disolución de **123b** (230 mg, 1'2 mmoles) y malonato de dietilo (0'36 mL, 2'4 mmoles) en tolueno (3 mL) se calienta a ebullición, con destilación azeotrópica de agua, durante 4 h. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:5 como eluyente. Se obtuvieron 0'28 g de **125b** (70%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 1'20-1'38 (6H, m, CH_3); 1'67-1'77 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'21-3'26 (4H, m, NCH_2); 4'22-4'37 (4H, m, OCH_2); 6'81 (1H, dd, $J = 4.8$, 7'8 Hz, CHCHN); 7'59 (1H, dd, $J = 1.9$, 7'8 Hz, CHCHCHN); 7'76 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'25 (1H, dd, $J = 4.8$, 1'9 Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 13'9, 14'2 (CH_3); 24'5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'2 (NCH_2CH_2); 51'9 (NCH_2); 61'4, 61'5 (OCH_2); 116'1 (CHCHN); 119'5 ($\text{CCH}=\text{C}$); 125'6 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$); 137'5 (CHCHCHN); 140'8 ($\text{CH}=\text{C}$); 149'1 (CHN); 161'8 (NCN); 164'2, 166'2 (CO_2Et). IR (film, cm^{-1}): 2980, 2930, 2850 (CH); 1725 (CO); 1620, 1580, 1520 (CC). EM (m/z, %): 332 (M^+ , 11); 260 (19); 259 (100); 231 (30); 187 (53); 173 (44).

3-(2,2-dibenzoil)-2-piperidinpiridina (**126b**). Una disolución de **123b** (230 mg, 1'2 mmoles) y dibenzoilmetano (0'54 g, 2'4 mmoles) en tolueno (3 mL) se calienta a ebullición, con destilación azeotrópica de agua, durante 6 h. Se evapora el disolvente bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 0'26 g de **126b** (54%) como un sólido amarillo de pf. 99-101 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'45-1'54 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'20-3'22 (4H, m, NCH_2); 6'67 (1H, dd, $J = 4.8$, 7'7 Hz, CHCHN); 7'39-7'63 (8H, m, Ph, $\text{CH}=\text{C}$, CHCHCHN); 7'82-7'94 (4H, m, Ph); 8'16 (1H, dd, $J = 1.8$, 4'8 Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 24'3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25'9 (NCH_2CH_2); 51'8 (NCH_2); 116'3 (CHCHN); 119'3 ($\text{CCH}=\text{C}$); 128'5, 128'8, 129'1, 129'3, 132'5, 133'8, 136'7, 137'3 (Ph); 138'4 (CHCHCHN); 138'7 ($\text{CH}=\text{C}$); 142'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 149'2 (CHN); 161'8 (NCN); 195'1, 196'2 (CO). IR (film, cm^{-1}): 3060, 2940, 2850 (CH); 1670, 1640 (CO); 1590, 1555 (CC). EM (m/z, %): 396 (M^+ , 13); 379 (9); 292 (10); 291 (47); 173 (69); 172 (41); 105 (100); 77 (88).

4.1.4. Isomerización térmica de 2-amino-3-vinilpiridinas

*Procedimientos generales*

Método A: Se calienta una disolución de la 2-amino-3-vinilpiridina **121a-f** (1'1 mmoles) en DMF (5mL) a ebullición o en DMSO (5 mL) a 140 °C hasta que todo el producto de partida haya desaparecido en CCF. La disolución se deja enfriar, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaCl (50mL) y se extrae con AcOEt (2x25 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método B: Se calienta una disolución de la 2-amino-3-vinilpiridina **124b-126b** (1'1 mmoles) en DMSO (5 mL) a 140 °C hasta que todo el producto de partida haya desaparecido en CCF. La disolución se deja enfriar, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaCl (50mL) y se extrae con AcOEt (2x25 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan (Na₂SO₄) y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrolo[1,2-a][1,8]naftiridin-4,4-dicarbonitrilo (**114a**). Preparada mediante el procedimiento general, siguiendo los métodos A y B (ver tabla 3.5, pág. 50). Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'18 g (73%), con el método A, ó 0'24 g (98%), con el método B, de **114a** como un sólido amarillo de pf. 118-120 °C (hexano/EtOH). RMN de ¹H: 1'99-2'28 (3H, m); 2'50-2'61 (1H, m); 3'40, 3'52 (2H, sistema AB, *J* = 15'9 Hz, H-5); 3'57-3'68 (1H, m); 3'80-3'95 (2H, m); 6'63 (1H, dd, *J* = 5'0, 7'3 Hz, H-7); 7'28 (1H, dd, *J* = 1'8, 7'3 Hz, H-6); 8'13 (1H, dd, *J* = 1'8, 5'0 Hz, H-8). RMN de ¹³C: 22'6 (C-2); 30'3 (C-3); 33'3 (C-4); 37'6 (C-5); 47'0 (C-1); 62'6 (C-3a); 108'9 (C-5a); 112'4, 114'4 (CN); 113'1 (C-7); 136'4 (C-6); 148'3 (C-8); 152'4 (C-9a). IR (KBr, cm⁻¹): 3060, 3000, 2945, 2920, 2890 (CH); 2230 (CN); 1600, 1570 (CC). EM (*m/z*, %): 224 (M⁺, 100); 223 (36); 196 (37); 170 (48); 159 (59); 145 (79); 131 (40); 119 (42); 118 (30); 78 (46). Anal. Calc. C₁₃H₁₂N₄: C, 69'62; H, 5'39; N, 24'98. Enc.: C, 69'45; H, 5'76; N, 24'75.

2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114b**). Preparada mediante el procedimiento general, siguiendo los métodos A y B (ver tabla 3.5, pág. 50). Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'22 g (84%), con el método A, ó 0'25 g (97%), con el método B, de **114b** como un sólido amarillo de pf. 126-128 °C (EtOH). RMN de ¹H: 1'50-1'88 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'01-2'07 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'26-2'35 (1H, m, Hec-2); 2'62-2'76 (1H, m, Hax-1); 3'46 (2H, s, H-6); 3'55 (1H, dd, *J* = 2'9, 11'1 Hz, H-4a); 4'94-5'05 (1H, m, Hec-1); 6'90 (1H, dd, *J* = 4'9, 7'3 Hz, H-8); 7'27 (1H, dd, *J* = 1'8, 7'3 Hz, H-7); 8'17 (1H, dd, *J* = 1'8, 4'9 Hz, H-9). RMN de ¹³C: 23'3, 24'1 (C-2, C-3); 29'2 (C-4); 35'8 (C-6); 36'3 (C-5); 45'2 (C-1); 59'3 (C-4a); 109'8 (C-6a); 113'2, 114'4 (CN); 114'5 (C-8); 136'9 (C-7); 147'9 (C-9); 154'2 (C-10a). IR (KBr, cm⁻¹): 3060, 3000, 2950, 2935, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1595, 1570 (CC). EM (m/z, %): 238 (M⁺, 89); 237 (M⁺-1, 32); 184 (57); 173 (100); 170 (62); 156 (88); 145 (46). Anal. Calc. C₁₄H₁₄N₄: C, 70'57; H, 5'92; N, 23'51. Enc.: C, 70'38; H, 5'63; N, 23'86.

1,2,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6,6-dicarbonitrilo (**114c**). Preparada mediante el procedimiento general, siguiendo los métodos A y B (ver tabla 3.5, pág. 50). Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'26 g (93%), con el método A, ó 0'25 g (92%), con el método B, de **114c** como un sólido amarillo de pf. 129-131 °C (hexano/EtOH). RMN de ¹H: 1'34 -1'82, 2'05-2'27 (8H, m, H-2,3,4,5); 3'17-3'33 (1H, m, Hax-1); 3'44 (2H, s, H-7); 3'97-4'04 (1H, m, H-5a); 4'51-4'64 (1H, m, Hec-1); 6'65 (1H, dd, *J* = 4'9, 7'3 Hz, H-9); 7'27 (1H, dd, *J* = 1'9, 7'3 Hz, H-8); 8'13 (1H, dd, *J* = 1'9, 4'9 Hz, H-10). RMN de ¹³C: 25'9, 26'1 (C-3, C-4); 27'7 (C-2); 30'9 (C-5); 33'0 (C-7); 33'1 (C-6); 47'3 (C-1); 61'5 (C-5a); 107'9 (C-7a); 113'2 (C-9); 114'3, 114'4 (CN); 136'7 (C-8); 148'1 (C-10); 152'3 (C-11a). IR (KBr, cm⁻¹): 3015, 2940, 2860 (CH); 2230 (CN); 1600, 1570 (CC). EM (m/z, %): 253 (M⁺+1, 24); 252 (M⁺, 78); 251 (M⁺-1, 18); 209 (51); 184 (67); 170 (65); 156 (84); 119 (100); 93 (61). Anal. Calc. C₁₅H₁₆N₄: C, 71'40; H, 6'39; N, 22'21. Enc.: C, 71'42; H, 6'38; N, 22'25.

N-3-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114d**). Preparada mediante el procedimiento general, siguiendo los métodos A y B (ver tabla 3.5, pág. 50). Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'22 g (64%), con el método A, ó 0'30 g (88%), con el método B, de **114d** como un sólido amarillo de pf. 227-229 °C (EtOH). RMN de ¹H: 2'95-3'19 (3H, m, Hax-1,2,4); 3'55 (2H, s, H-6); 3'68-3'85 (2H, m, Hec-2 ó 4, H-4a); 4'09-4'18 (1H, m, Hec-2 ó 4); 4'84-4'91 (1H, m, Hec-1); 6'74-6'80 (1H, m, *J* = 4'9, 7'4 Hz, H-8); 6'94-7'06 (3H, m, Ph); 7'25-7'39 (3H, m, Ph, H-7); 8'21 (1H, dd, *J* = 1'7, 4'9 Hz, H-9). RMN de ¹³C: 34'0 (C-5); 36'6 (C-6); 43'8, 49'3 (C-2, C-4); 52'5 (C-1); 57'5 (C-4a); 109'9 (C-6a); 112'6, 113'8 (CN); 115'5 (C-8); 137'1 (C-7); 148'1 (C-9); 153'9 (C-10a); 117'2, 121'4, 129'4, 150'1 (Ph). IR (KBr, cm⁻¹): 3080, 3030, 2970, 2920, 2840 (CH); 2220 (CN); 1600, 1590,

1570 (CC). EM (m/z, %): 315 (M⁺, 12); 184 (11); 183 (11); 133 (23); 132 (100); 120 (33); 105 (29); 104 (43). Anal. Calc. C₁₉H₁₇N₅: C, 72'36; H, 5'43; N, 22'21. Enc.: C, 72'49; H, 5'36; N, 22'08.

2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[4,3-a][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114e**). Preparada mediante el procedimiento general, siguiendo los métodos A y B (ver tabla 3.5, pág. 50). Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'09 g (34%), con el método A, ó 0'26 g (97%), con el método B, de **114e** como un sólido amarillo de pf. 163-165 °C (hexano/EtOH). RMN de ¹H: 2'92-3'06 (1H, m, Hax-1); 3'53 (2H, s, H-6); 3'63-3'79 (3H, m, Hax-2,4 y Hec-4); 4'08-4'17 (1H, m, Hec-2); 4'33-4'48 (1H, m, H-4a); 4'59-4'67 (1H, m, Hec-1); 6'76-6'82 (1H, m, H-8); 7'26-7'36 (1H, m, H-7); 8'18-8'21 (1H, m, H-9). RMN de ¹³C: 32'5 (C-5); 36'5 (C-6); 43'3 (C-1); 56'6 (C-4a); 67'0 (C-2); 67'9 (C-4); 109'9 (C-6a); 112'4, 113'2 (CN); 115'7 (C-8); 137'2 (C-7); 148'0 (C-9); 153'7 (C-10a). IR (KBr, cm⁻¹): 3020, 2980, 2920 (CH); 2230 (CN); 1600, 1575 (CC). EM (m/z, %): 241 (M⁺+1, 5); 240 (M⁺, 30); 184 (37); 183 (100); 157 (41); 156 (55); 119 (50); 92 (32). Anal. Calc. C₁₃H₁₂N₄O: C, 64'99; H, 5'03; N, 23'32. Enc.: C, 65'30; H, 5'41 N, 23'05.

2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]tiazino[4,3-a][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114f**). Preparada mediante el procedimiento general, siguiendo los métodos A y B (ver tabla 3.5, pág. 50). Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'12 g (41%), con el método A, ó 0'28 g (98%), con el método B, de **114f** como un sólido amarillo de pf. 122-124 °C. RMN de ¹H : 2'37-2'45 (1H, m, Hec-2); 2'79-2'97 (3H, m, Hax-2,4, Hec-4); 3'18-3'32 (1H, m, Hax-1); 3'43 (2H, s, H-6); 4'20-4'27 (1H, m, H-4a); 5'30-5'40 (1H, m, Hec-1); 6'70-6'76 (1H, m, H-8); 7'26-7'32 (1H, m, H-7); 8'16-8'19 (1H, m, H-9). RMN de ¹³C: 25'1 (C-2); 27'1 (C-6); 33'8 (C-4); 34'7 (C-5); 48'2 (C-1); 60'8 (C-4a); 109'7 (C-6a); 113'4, 113'8 (CN); 114'9 (C-8); 137'4 (C-7); 148'3 (C-9); 152'4 (C-10a). IR (KBr, cm⁻¹): 3020, 2920, 2850 (CH); 2230 (CN); 1590, 1570 (CC). EM (m/z, %): 257 (M⁺+1, 11); 256 (M⁺, 54); 241 (15); 209 (19); 198 (35); 184 (94); 183 (100); 156 (30).

2-metil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[4,3-a][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114g**). Preparada mediante el procedimiento general, siguiendo el método B. Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'25 g (90%) de **114g** como un aceite amarillo. RMN de ¹H: 1'41-1'44 (1H, d, J = 6'5 Hz, CH₃); 2'97-3'06 (1H, m, Hax-1); 3'52 (2H, s, H-6); 3'60-4'42 (4H, m); 4'43-4'60 (1H, m, Hec-1); 6'75-6'83 (1H, m, H-8); 7'30-7'35 (1H, m H-7); 8'20-8'24 (1H, m, H-9).

5-etoxicarbonil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-nitrilo (**127a**). Preparada mediante el procedimiento general, método B. Para la cromatografía en columna se

utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'30 g de **127a** (96%) como una mezcla de isómeros 3:1, aislándose el mayoritario (0'22 g, 72%) como un sólido blanco de pf. 91-93 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'34 (3H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 1'45-1'97 (6H, m, H-2,3,4); 2'61-2'73 (1H, m, Hax-1); 3'15, 3'39 (2H, sist AB, $J = 15'8$ Hz, H-6); 3'55-3'62 (1H, dd, $J = 2'8$, 10'8 Hz, H-4a); 4'32 (2H, c, $J = 7'1$ Hz, OCH_2); 4'94-5'02 (1H, m, Hec-1); 6'62 (1H, dd, $J = 4'9$, 7'3 Hz, H-8); 7'23 (1H, dd, $J = 1'7$, 7'3 Hz, H-7); 8'11 (1H, dd, $J = 1'7$, 4'9 Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 14'0 (CH_3); 23'6, 24'3 (C-2, C-3); 28'6 (C-4); 34'8 (C-6); 45'3 (C-1); 47'6 (C-5); 59'1 (C-4a); 63'4 (OCH_2); 112'5 (C-6a); 113'8 (C-8); 116'8 (CN); 136'6 (C-7); 147'0 (C-9); 154'7 (C-10a); 167'3 (CO). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2940, 2860 (CH); 2240 (CN); 1740 (CO); 1600, 1580 (CC). EM (m/z, %): 285 (M^+ , 41); 256 (12); 212 (76); 210 (15); 173 (100); 156 (24); 119 (29). Anal. Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_2$: C, 67'35; H, 6'71; N, 14'73. Enc.: C, 67'39; H, 6'77; N, 14'65.

2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dietoxicarbonilo (**127b**). Preparada mediante el procedimiento general, método B. Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:5 como eluyente. Se obtuvieron 0'27 g de **127b** (74%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 1'11 (3H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 1'27 (3H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 1'22-1'98 (6H, m, H-2,3,4); 2'78-2'92 (1H, m, Hax-1); 3'12, 3'30 (2H, sist AB, $J = 15'1$ Hz, H-6); 4'03-4'28 (5H, m, OCH_2 , H-4a); 4'84-4'94 (1H, m, Hec-1); 6'47 (1H, dd, $J = 4'9$, 7'1 Hz, H-8); 7'19 (1H, d, $J = 7'1$ Hz, H-7); 7'99 (1H, d, $J = 4'9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 13'7, 13'8 (CH_3); 24'0, 25'3 (C-2, C-3); 27'3 (C-4); 29'1 (C-6); 46'3 (C-1); 55'6 (C-5); 59'1 (C-4a); 61'6, 61'7 (OCH_2); 112'2 (C-6a); 114'3 (C-8); 135'9 (C-7); 146'2 (C-9); 154'2 (C-10a); 168'6, 168'7 (CO). IR (film, cm^{-1}): 3020, 2980, 2920, 2850 (CH); 1730 (CO); 1600, 1570 (CC). EM (m/z, %): 333 ($\text{M}^+ + 1$, 14); 332 (M^+ , 69); 287 (22); 259 (100); 231 (36); 229 (35); 185 (58); 173 (78); 172 (89); 86 (56); 84 (87). Anal. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_4$: C, 65'04; H, 7'28; N, 8'43. Enc.: C, 65'07; H, 7'17; N, 8'65.

2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dibenzoílo (**127c**). Preparada mediante el procedimiento general, método B. Para la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'41 g de **127c** (95%) como un sólido amarillo de pf. 156-158 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'21-1'89 (6H, m, H-2,3,4); 2'75-2'91 (1H, m, Hax-1); 3'30, 3'45 (2H, sist AB, $J = 15'8$ Hz, H-6); 4'56-4'61 (1H, m, H-4a); 4'85-4'92 (1H, m, Hec-1); 6'38 (1H, dd, $J = 5'0$, 7'2 Hz, H-8); 6'87 (1H, d, $J = 7'2$ Hz, H-7); 7'24-7'32 (2H, m, Ph); 7'37- 7'59 (6H, m, Ph); 7'98-8'03 (3H, m, Ph, H-9). RMN de ^{13}C : 24'7, 25'6 (C-2, C-3); 27'7 (C-4); 32'4 (C-6); 46'1 (C-1); 60'8 (C-4a); 66'0 (C-5); 112'1 (C-8); 114'1 (C-6a); 128'3, 128'9, 129'0, 132'4, 133'6, 136'5, 137'1 (Ph); 135'6 (C-7); 146'5 (C-9); 154'7 (C-10a); 196'7, 196'8 (CO). IR (KBr cm^{-1}): 3080, 3020, 2940, 2850 (CH); 1660 (CO); 1600, 1580, 1570 (CC). EM (m/z, %): 396 (M^+ , 5); 292 (17); 291 (83); 185 (14); 172 (16); 105 (100); 77 (60). Anal. Calc. $\text{C}_{26}\text{H}_{24}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 78'76; H, 6'10; N, 7'06. Enc.: C, 78'87; H, 6'44; N, 7'20.

4.1.5. Aproximación a la síntesis de quinolonas tricíclicas

Oxidación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114b**).

Método A: Se añade el reactivo de Jones (1'94 mL) gota a gota sobre una disolución de **114b** (200 mg, 0'84 mmoles) en acetona (4 mL) enfriada en un baño de agua-hielo y se agita vigorosamente la mezcla resultante a temperatura ambiente durante 70 h. Se añaden unas gotas de isopropanol y se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃ (3 mL). La suspensión resultante se filtra a través de celita, que se lava con acetona (50 mL) y éter (50 mL). El disolvente orgánico se evapora y el residuo acuoso, se extrae con éter (50 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de ClNa (2x25 mL), se seca con MgSO₄ y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente.

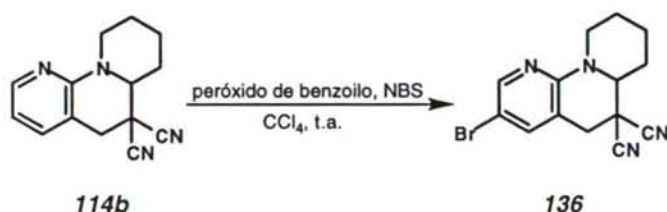
Método B: Sobre una disolución de **114b** (200 mg, 0'84 mmoles) en tolueno (4 mL) a 10 °C se añade celita (0'64 g), PDC (0'64 g, 1'68 mmoles) y una disolución de *tert*-butilhidroperóxido (0'162 mL al 70% en agua, 1'68 mmol). Se agita la suspensión durante 15 min a 10 °C y 24 h más a temperatura ambiente. Se añaden 2 mL de éter, y la suspensión se filtra a través de celita, que se lava con éter (50 mL). El filtrado se concentra a sequedad y el crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente.

Método C: Sobre una disolución de **114b** (200 mg, 0'84 mmoles) en tolueno (4 mL) a 10 °C se añade celita (0'64 g), PDC (0'64 g, 1'68 mmoles) y una disolución de *tert*-butilhidroperóxido (0'46 mL 3'67 M en tolueno, 1'68 mmoles). Se agita la suspensión durante 15 min a 10 °C y 24 h más a temperatura ambiente. Se añaden 2 mL de éter, y la suspensión se filtra a través de celita, que se lava con éter (50 mL). El filtrado se concentra a sequedad y el crudo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente.

Método D: Sobre una disolución de KMnO₄ (0'15 g, 0'84 mmoles) en Et₃N (0'12 mL, 0'84 mmoles) se añade agua destilada (0'2 mL) y CHCl₃ (3'8 mL), produciéndose un ligero calentamiento. Al alcanzar la mezcla la temperatura ambiente, se añade **114b** (200 mg, 0'84 mmoles) y una disolución de H₂SO₄ 6M (1'12 mL). Se neutraliza con una disolución saturada de NaHCO₃ (2 mL). Se extrae con CH₂Cl₂ y la fase orgánica se seca con MgSO₄ y se concentra a sequedad. El residuo se purifica mediante cromatografía sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente.

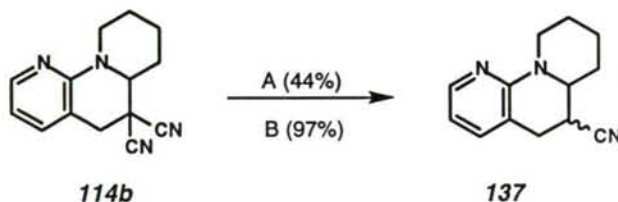
Se obtiene una mezcla compleja de productos, de la que únicamente se consigue aislar 70 mg (35%) del producto de partida.

Bromación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114b**): Obtención del 8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**136**)



Sobre una disolución de **114b** (0'25 g, 1'1 mmoles) y peróxido de benzoilo (7'6 mg, 0'03 mmoles) en CCl_4 (10 mL) se añade NBS (0'2 g, 1'15 mmoles) y se agita durante 2'5 horas, observándose la formación de un precipitado blanco de succinimida. El precipitado se filtra, se lava con CCl_4 (1 mL) y se desecha. La disolución se concentra bajo presión reducida, y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtienen 0'27 g de **136** (83%) como un sólido blanco de pf. 106-108 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'49-1'88 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'05-2'07 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'27-2'34 (1H, m, Hec-2); 2'61-2'76 (1H, m, Hax-1); 3'44 (2H, s, H-6); 3'52-3'60 (1H, dd, $J = 2'9, 11'0$ Hz, H-4a); 4'89-4'96 (1H, m, Hec-1); 7'37-7'39 (1H, m, H-7); 8'18 (1H, d, $J = 2'44$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 23'2, 24'1 (C-2, C-3); 29'1 (C-4); 35'4 (C-6); 36'1 (C-5); 45'4 (C-1); 59'3 (C-4a); 108'9 (C-6a); 111'6 (C-8); 112'0, 114'1 (CN); 139'0 (C-7); 148'6 (C-9); 152'9 (C-10a). EM (m/z , %): 316 (M^+ , 97); 315 (M^+-1 , 30); 264 (31); 262 (40); 251 (51); 250 (35); 197 (51); 172 (100); 171 (33). Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{N}_4\text{Br}$: C, 53'01; H, 4'13; N, 17'66. Enc.: C, 53'32; H, 4'02; N, 17'31.

Descarboxilación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114b**): Obtención del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**137**)



A: HCl 12M, Δ, 1h

B: a) Bu₃SnH, AIBN, tolueno, 130 °C. b) DBU

Método A: Una disolución de **114b** (0'25 g, 1'05 mmol) en HCl 12N (10 mL) se calienta a ebullición durante 1 h. Se deja enfriar y el disolvente se elimina a presión reducida. El residuo se disuelve en una disolución saturada de K₂CO₃ en agua y se extrae con CH₂Cl₂ (3x10 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a vacío. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtienen 0'1 g (44%) de **137**, como una mezcla 3:1 de los diastereoisómeros 4a,5-*trans*/4a,5-*cis*. La separación de los componentes de la mezcla se llevó a cabo mediante cromatografía en columna utilizando una mezcla en gradiente, de AcOEt/hexano 1:5 a AcOEt/hexano 1:3, como eluyente.

Método B: Se sigue el procedimiento descrito por Gerlach.⁷⁹ Una disolución de **114b** (0'36 g, 1'5 mmoles), AIBN (25 mg, 0'15 mmoles) y Bu₃SnH (0'57 g, 1'95 mmoles) en tolueno (10 mL) se calienta a ebullición durante 5 h. Se deja enfriar, se añade DBU (0'30 g, 1'95 mmoles) y Et₂O (15 mL) y la mezcla se filtra a través de gel de sílice. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtienen 0'33 g (97%) de **137**, como una mezcla 1:3 de los diastereoisómeros 4a,5-*trans*/4a,5-*cis*.

4a,5-*cis*-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**137**). Sólido incoloro de pf. 145-147 °C (EtOH). RMN de ¹H: 1'47-1'79 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 1'86-2'05 (2H, m, Hec-2, Hec-3 ó 4); 2'60-2'73 (1H, m, Hax-1); 3'05-3'15 (2H, m, H-6); 3'17-3'22 (1H, m, H-5); 3'37-3'45 (1H, m, H-4a); 4'91-4'98 (1H, m, Hec-1); 6'59 (1H, dd, *J* = 4'9, 7'3 Hz, H-8); 7'21 (1H, dd, *J* = 1'7, 7'3 Hz, H-7); 8'09 (1H, dd, *J* = 1'7, 4'9 Hz, H-9). RMN de ¹³C: 24'0, 24'5 (C-2, C-3); 29'1 (C-4); 29'7 (C-6); 30'5 (C-5); 45'3 (C-1); 55'7 (C-4a); 113'4 (C-8); 119'3 (C-6a); 119'4 (CN); 136'6 (C-7); 146'8 (C-9); 155'3 (C-10a). IR (KBr, cm⁻¹): 3000, 2920, 2850 (CH); 2240 (CN); 1600, 1570 (CC). EM (m/z, %): 214

($M^+ + 1$, 14); 213 (M^+ , 100); 212 ($M^+ - 1$, 38); 198 (59); 184 (33); 173 (75); 158 (30); 145 (35); 131 (46); 119 (50). Anal. Calc. $C_{13}H_{15}N_3$: C, 73'21; H, 7'09; N, 19'70. Enc.: C, 73'10; H, 7'21; N, 19'49. RX ($C_{13}H_{15}N_3$): $M = 213'28$, ortorrómico, grupo espacial $P2_12_12_1$, $a = 5'266(1) \text{ \AA}$, $b = 9'012(1) \text{ \AA}$, $c = 24'178(2) \text{ \AA}$, $\alpha = \beta = \gamma = 90^\circ$; $V = 1147'4(2) \text{ \AA}^3$, $Z = 4$, $D_c = 1'235 \text{ mg/m}^3$, $\mu = 0'076 \text{ mm}^{-1}$.

4a,5-*trans*-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**137**). Sólido incoloro de pf. 127-129 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'35-1'73 (3H, m, Hax-2,3,4); 1'76-1'86 (1H, m, Hec-3 ó 4); 1'92-1'99 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'16-2'25 (1H, m, Hec-2); 2'57-2'71 (1H, m, Hax-1); 2'85-3'01 (1H, m, Hax-5); 3'06-3'10 (2H, m, H-6); 3'27-3'38 (1H, m, H-4a); 4'92-5'01 (1H, m, Hec-1); 6'58 (1H, dd, $J = 4'9, 7'2 \text{ Hz}$, H-8); 7'18 (1H, dd, $J = 1'8, 7'2 \text{ Hz}$, H-7); 8'07 (1H, dd, $J = 1'8, 4'9 \text{ Hz}$, H-9). RMN de ^{13}C : 23'9, 24'9 (C-2, C-3); 29'8 (C-4); 31'8 (C-6); 31'9 (C-1); 45'0 (C-5); 57'1 (C-4a); 113'4 (C-8); 113'8 (CN); 119'9 (C-6a); 136'2 (C-7); 146'7 (C-9); 155'4 (C-10a). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2950, 2860 (CH); 2250 (CN); 1600, 1570 (CC). EM (m/z , %): 214 ($M^+ + 1$, 13); 213 (M^+ , 86); 212 ($M^+ - 1$, 39); 198 (62); 184 (44); 173 (100); 159 (27); 158 (42); 145 (61); 131 (92); 119 (74). Anal. Calc. $C_{13}H_{15}N_3$: C, 73'21; H, 7'09; N, 19'70. Enc.: C, 73'15; H, 7'18; N, 19'62.

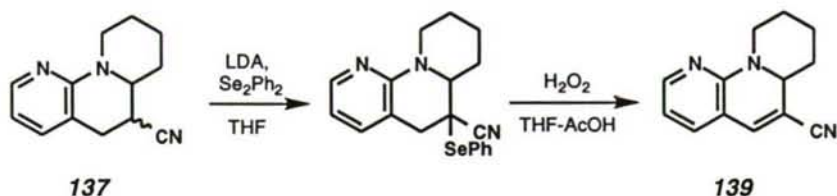
Bromación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**137**): Obtención del 8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**138**)



Sobre una disolución de **137** (0'25 g, 1'17 mmoles) en CCl_4 (15 mL) se añade NBS (0'23 g, 1'3 mmoles) y se agita durante 2'5 h. La disolución se enfría con un baño de hielo-agua y el precipitado de succinimida se filtra a través de gel de sílice. La fase orgánica se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en AcOEt (50 mL) y se lava con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se seca (Na_2SO_4) y se concentra bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, obteniéndose 0'17 g de **138** (51%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H : 1'42-2'05 (6H, m, H-2,3,4); 2'57-2'71 (1H, m, Hax-1); 2'95-3'07 (1H, m, H-6); 3'14-3'22 (1H, m, H-5); 3'35-3'44 (1H, m, H-4a); 4'84-4'90 (1H, m, Hec-1); 7'29-7'31 (1H, m, H-7); 8'09 (1H, d, $J = 2'44 \text{ Hz}$, H-9). RMN de ^{13}C : 23'9, 24'5 (C-2, C-3); 29'0

(C-4); 29'7 (C-6); 30'4 (C-5); 45'4 (C-1); 55'7 (C-4a); 107'5 (C-6a); 115'1 (C-8); 118'9 (CN); 138'6 (C-7); 147'4 (C-9); 154'0 (C-10a). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2925, 2870 (CH); 2230 (CN); 1610, 1570 (CC). EM (m/z , %): 293 ($M^+ + 2$, 92); 291 (M^+ , 100); 290 ($M^+ - 1$, 35); 278 (42); 276 (41); 253 (46); 251 (55); 172 (64); 155 (38); 102 (41). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{N}_3\text{Br}$: C, 53'44; H, 4'83; N, 14'38. Enc.: C, 53'47; H, 4'89; N, 14'47.

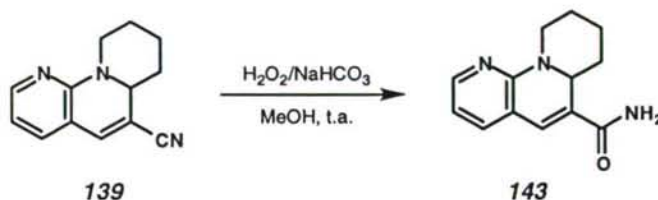
Deshidrogenación del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**137**): Obtención de 2,3,4,4a-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**139**)



Sobre una disolución de LDA (2'4 mmoles) en THF (10 mL) mantenida a -30 °C se adiciona, gota a gota, una disolución de **137** (0'26 g, 1'2 mmoles) en THF (3 mL), y la mezcla resultante se agita a -30 °C durante 45 min. La disolución se enfría a -78 °C y se añade, gota a gota, una disolución de Ph_2Se_2 (0'75 g, 2'4 mmoles) en THF (2 mL). Tras agitar la disolución durante 30 min a -78 °C se deja que la disolución alcance una temperatura de -40 °C y se continúa la agitación durante 2 h a dicha temperatura. Se deja que la mezcla de reacción alcance temperatura ambiente y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lava con agua (30 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se filtra a través de gel de sílice. Se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se disuelve en una mezcla de THF (3 mL) y AcOH (17 mL). La disolución se enfría con un baño de hielo-agua, se añade peróxido de hidrógeno (25 mL al 33% en agua, 0'27 moles) y se agitan las fases durante 2 h a temperatura ambiente. La mezcla de reacción se vierte sobre una disolución saturada de NaHCO_3 (20 mL), se extrae con AcOEt (3x25 mL), y la fase orgánica se lava con NaCl y se seca (Na_2SO_4). El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtienen 0'26 g de **139** (90%) como un sólido amarillo de pf. 109-111 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'45-1'75 (3H, m, Hax-2,3,4); 1'77-2'05 (3H, m, Hec-2,3,4); 2'48-2'62 (1H, m, Hax-1); 4'23-4'50 (1H, m, H-4a); 4'82-4'90 (1H, m, Hec-1); 6'44 (1H, dd, $J = 5'0, 7'2$ Hz, H-8); 6'85 (1H, s, H-6); 7'05 (1H, dd, $J = 1'9, 7'2$ Hz, H-7); 7'99 (1H, dd, $J = 1'9, 5'0$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'3, 24'5 (C-2, C-3); 32'5 (C-4); 43'9 (C-1); 59'3 (C-4a); 107'4 (C-6a); 112'8 (C-8); 113'2 (CN); 117'5

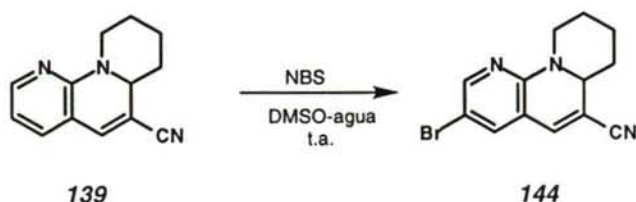
(C-5); 135'9, 138'6 (C-6, C-7); 150'9 (C-9); 155'0 (C-10a). IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2920, 2860 (CH); 2220 (CN); 1640, 1590, 1560, 1500 (CC). EM (m/z , %): 211 (M^+ , 52); 210 (100); 183 (36); 182 (37); 169 (21); 156 (82); 155 (91); 128 (22). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{13}\text{N}_3$: C, 73'91; H, 6'20; N, 19'89. Enc.: C, 74'20; H, 6'49; N, 19'60.

Oxidación del 2,3,4,4a-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**139**).
Obtención de la 2,3,4,4a-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carboxiamida (**143**)



Sobre una disolución de **139** (0'21 g, 1 mmol) en MeOH (15 mL) se añade peróxido de hidrógeno (1 mL al 33% en agua, 11 mmoles) y NaHCO_3 (9 mg, 1 mmol) y se agita durante 2 días. Se evapora el disolvente y se extrae con AcOEt (3x10 mL). La fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (10 mL), se seca (Na_2SO_4) y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'27 g (80%) de **143** como un sólido amarillo de pf. 189-191 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'62-1'88 (6H, m, H-2,3,4); 2'64-2'78 (1H, m, Hax-1); 4'67-4'73 (1H, m, Hec-1); 4'77-4'83 (1H, m, H-4a); 5'71 (2H, sa, NH_2); 6'43 (1H, dd, $J = 5'0$, 7'2 Hz, H-8); 6'79 (1H, s, H-6); 7'08 (1H, dd, $J = 1'9$, 7'2 Hz, H-7); 7'99 (1H, dd, $J = 1'9$, 5'0 Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'1, 24'8 (C-2, C-3); 31'9 (C-4); 44'7 (C-1); 58'8 (C-4a); 112'3 (C-8); 114'4 (C-6a); 128'5 (C-5); 128'7 135'6 (C-6, C-7); 150'0 (C-9); 155'4 (C-10a); 168'0 (CO). IR (KBr, cm^{-1}): 3400 (NH_2); 2980, 2940, 2850 (CH); 1680 (CO); 1580, 1560 (CC). EM (m/z , %): 229 (M^+ , 60); 228 (M^+-1 , 66); 201 (27); 200 (31); 185 (62); 174 (42); 173 (41); 157 (76); 156 (57); 129 (44); 102 (47).

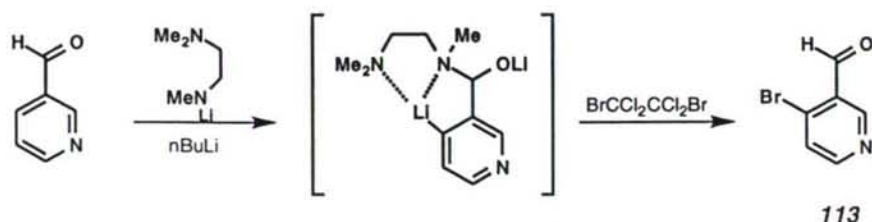
Bromación del 2,3,4,4a-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**139**): Obtención de 8-bromo-2,3,4,4a-tetrahidro-1*H*-pirido[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**144**)



Sobre una disolución de **139** (0'25 g, 1'18 mmoles) en DMSO (0'40 mL) y agua (5 µL) se añade NBS (42 mg, 0'24 mmoles) y se agita durante 24 h. La mezcla se vierte sobre AcOEt (50 mL) y la fase orgánica se lava con una disolución saturada de NaCl (20 mL), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente. Se obtuvieron 0'17 g de **144** (50%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H: 1'55-1'77, 1'82-1'93 (6H, m, H-2,3,4); 2'46-2'61 (1H, m, Hax-1); 4'42-4'44 (1H, m, H-4a); 4'47-4'83 (1H, m, Hec-1); 6'67 (1H, s, H-6); 7'12 (1H, d, *J* = 2'44 Hz, H-7); 7'98 (1H, d, *J* = 2'44 Hz, H-9). RMN de ¹³C: 24'3, 24'4 (C-2, C-3); 32'6 (C-4); 44'1 (C-1); 59'5 (C-4a); 106'7 (C-6a); 109'7 (C-8); 114'7 (CN); 117'0 (C-5); 135'2, 137'2 (C-6, C-7); 137'4 (C-9); 151'1 (C-10a). IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 2940, 2950, 2870 (CH); 2230 (CN); 1630, 1580, 1500 (CC). EM (*m/z*, %): 290 (M⁺, 10); 149 (13); 127 (12); 111 (19); 99 (19); 97 (32); 95 (18); 86 (17); 85 (71); 84 (100); 71 (51). Anal. Calc. C₁₃H₁₂N₃Br: C, 53'81; H, 4'17; N, 14'48. Enc.: C, 53'99; H, 4'49; N, 14'74.

4.2. Preparación de 1,6-naftiridinas

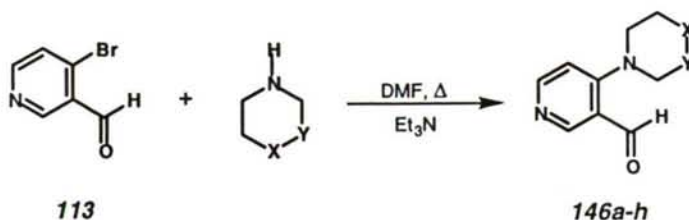
4.2.1. Preparación de la 4-bromo-3-formilpiridina (**113**)



Obtenida siguiendo el procedimiento descrito por Ross Kelly y *col.*⁸² con pequeñas modificaciones:

Sobre una disolución de trimetiletilendiamina (4'43 mL, 35 mmoles) en THF (143 mL), enfriada a -20 °C, se añade una disolución de *n*-BuLi 2'5 M (13'35 mL, 33 mmol) y la mezcla resultante se agita durante 10 min. La disolución se enfría a -78° C y se añade, gota a gota, el 3-piridincarboxialdehído (2'74 mL, 29 mmoles). Se deja que la mezcla alcance una temperatura de -50 °C, que se mantiene durante 10 min. Se enfría de nuevo la disolución hasta -78 °C y se añade, gota a gota, *n*-BuLi 2'5 M (4'43 mL, 35 mmoles). Se deja que la mezcla alcance una temperatura de -42 °C y se mantiene a dicha temperatura durante 12 h, observándose la formación paulatina de un precipitado de color verde. Se enfría la suspensión hasta -78 °C y se añade, gota a gota, una disolución de 1,2-dibromotetracloroetano (14'17 g, 44 mmoles). Se permite que la reacción alcance de forma progresiva la temperatura ambiente, manteniéndose la agitación durante un día. Se observa la desaparición del precipitado, adquiriendo la disolución una coloración rojiza. Se añade AcOH (2 mL), observándose la formación de un precipitado blanco. La suspensión se vierte sobre una disolución saturada de NaCl (200 mL) y se extrae con AcOEt (2x300 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄) y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 2 g de **113** (40%), como un sólido incoloro, que se conserva bajo argón, apartado de la luz y refrigerado, o bien se utiliza inmediatamente. RMN de ¹H: 7'63 (1H, d, *J* = 5'4 Hz, CHCHN); 8'57 (1H, d, *J* = 5'4 Hz, CHN); 9'00 (1H, s, NCHCCHO); 10'39 (1H, s, CHO).

4.2.2. Preparación de 4-amino-3-formilpiridinas

*Procedimiento general*

Una disolución de **113** (0'30 g, 1'61 mmol), la amina adecuada (1'77 mmol) y Et₃N (0'34 mL, 2'42 mmoles) en DMSO o DMF (5 mL) se calienta a ebullición hasta la completa desaparición del producto de partida en CCF (aproximadamente 3 h). La mezcla se enfría, se vierte sobre una disolución saturada de NaCl (50 mL) y se extrae con AcOEt (2x30 mL). Las fases orgánicas se juntan y secan (Na₂SO₄), el disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

3-formil-4-(1-pirrolidinil)piridina (**146a**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 2:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'28 g de **146a** (90%), como un aceite amarillo. RMN de ¹H: 2'00-2'09 (4H, m, NCH₂CH₂); 3'36-3'43 (4H, m, NCH₂); 6'61 (1H, d, *J* = 6'2 Hz, CHCHN); 8'24 (1H, d, *J* = 6'2 Hz, CHN); 8'64 (1H, s, NCHCCHO); 10'01 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C: 25'5 (NCH₂CH₂); 51'7 (NCH₂); 108'7 (CHCHN); 118'4 (CCHO); 151'2 (NCHCCHO); 151'4 (NCCCHO); 155'6 (CHNCHCCHO); 188'8 (CHO). IR (film, cm⁻¹): 3090, 3020, 2980, 2880 (CH); 1680 (CO); 1580, 1520 (CC). EM (m/z, %): 177 (M⁺+1, 21); 176 (M⁺, 94); 147 (45); 120 (85); 119 (94); 107 (100); 78 (68); 70 (64); 51 (61).

3-formil-4-piperidinpiridina (**146b**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'29 g de **146b** (95%), como un sólido amarillo de pf. 49-51 °C (hexano). RMN de ¹H: 1'63-1'82 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂); 3'25-3'30 (4H, m, NCH₂); 6'82 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, CHCHN); 8'39 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, CHN); 8'72 (1H, s, NCHCCHO); 10'01 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C: 23'7 (NCH₂CH₂CH₂); 25'5 (NCH₂CH₂); 52'9 (NCH₂); 111'7 (CHCHN); 121'1 (CCHO); 153'3 (NCHCCHO); 154'8 (CHCHN); 158'0 (NCCCHO); 189'2 (CHO). IR (KBr, cm⁻¹): 3040, 2950, 2870 (CH); 1690 (CO); 1580, 1530, 1500 (CC). EM (m/z, %): 191 (M⁺+1, 15); 190 (M⁺, 100); 189 (M⁺-1, 32); 173 (54); 161 (35); 147 (47); 133 (68); 107 (100); 78 (57). Anal. Calc. C₁₁H₁₄N₂O: C, 69'45; H, 7'42; N, 14'73. Enc.: C, 69'77; H, 7'64; N, 14'54.

3-formil-4-(1-perhidroazepinil)piridina (**146c**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'32 g de **146c** (98%), como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 1'47-1'52 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'74-1'76 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'39 (4H, t, $J = 5'6$, NCH_2); 6'66 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 8'14 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHN); 8'55 (1H, s, NCHCCHO); 9'87 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27'6 (NCH_2CH_2); 52'3 (NCH_2); 109'2 (CHCHN); 118'9 (CCHO); 151'5 (NCHCCHO); 154'6 (CHCHN); 156'2 (NCCCHO); 188'8 (CHO). IR (film, cm^{-1}): 3040, 2940, 2860 (CH); 1680 (CO); 1580, 1515, 1460 (CC). EM (m/z, %): 205 ($\text{M}^+ + 1$, 14); 204 (M^+ , 96); 203 ($\text{M}^+ - 1$, 15); 187 (37); 161 (43); 149 (36); 147 (100); 133 (86); 119 (53); 107 (86); 78 (52).

3-formil-4-[1,3]tiazolidinilpiridina (**146d**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'08 g de **146d** (25%), como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 3'08 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, SCH_2); 3'67 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, NCH_2); 4'40 (2H, s, NCH_2S); 6'74 (1H, d, $J = 6'1$ Hz, CHCHN); 8'33 (1H, d, $J = 6'1$ Hz, CHN); 8'68 (1H, s, NCHCCHO); 9'97 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 30'4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 54'3 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55'3 (NCH_2S); 109'6 (CHCHN); 120'0 (CCHO); 152'2 (NCHCCHO); 152'9 (NCCCHO); 156'5 (CHNCHCCHO); 189'0 (CHO). IR (film, cm^{-1}): 2960, 2920, 2850 (CH); 1660 (CO); 1600, 1530 (CC). EM (m/z, %): 195 ($\text{M}^+ + 1$, 9); 194 (M^+ , 61); 165 (17); 161 (23); 148 (32); 147 (100); 137 (48); 133 (25); 119 (36).

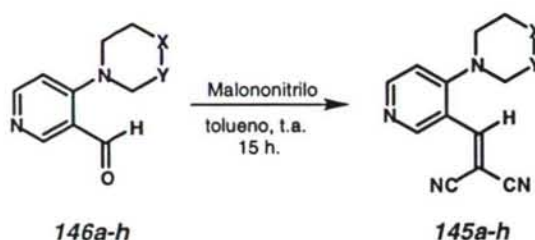
4-(N-4-fenilpiperazinil)-3-formilpiridina (**146e**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'38 g de **146e** (88%), como un sólido amarillo de pf. 158-160 °C (hexano/EtOH). RMN de ^1H : 3'41-3'50 (8H, m, NCH_2); 6'80-7'02 (4H, m, Ph, CHCHN); 7'26-7'36 (2H, m, Ph); 8'48 (1H, d, $J = 5'4$ Hz, CHN); 8'78 (1H, s, NCHCCHO); 10'06 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 48'9 (CH_2NPh); 51'4 (PyNCH_2); 111'7 (CHCHN); 120'3 (CCHO); 153'9 (NCHCCHO); 156'4 (CHCHN); 157'1 (NCCCHO); 189'2 (CHO); 116'3, 121'4, 129'2, 150'7 (Ph). IR (KBr, cm^{-1}): 3050, 2980, 2900, 2850 (CH); 1690 (CO); 1600, 1590, 1540 (CC). EM (m/z, %): 268 ($\text{M}^+ + 1$, 27); 267 (M^+ , 95); 161 (30); 133 (66); 132 (90); 120 (41); 106 (87, PyCHO); 105 (91); 104 (100); 77 (96). Anal. Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}$: C, 71'89; H, 6'41; N, 15'72. Enc.: C, 71'90; H, 6'24; N, 15'63.

4-(*N*-4-bencilpiperazinil)-3-formilpiridina (**146f**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'36 g de **146f** (80%), como un aceite pardo. RMN de ^1H : 2'65 (4H, t, $J = 4'9$ Hz, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 3'30 (4H, t, $J = 4'9$ Hz; PyNCH_2); 3'59 (2H, s, CH_2Ph); 6'80 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 7'29-7'35 (2H, m, Ph); 8'42 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'72 (1H, s, NCHCCHO); 10'00 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 51'6 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 52'5 (PyNCH_2); 62'8 (NCH_2Ph); 111'8 (CHCHN); 121'4 (CCHO); 153'8 (NCHCCHO); 155'9 (CHCHN); 157'4 (NCCCHO); 189'3 (CHO); 127'3, 128'3, 129'1, 137'5 (Ph). IR (film, cm^{-1}): 3090, 3060, 3030, 2940, 2880, 2820, 2780 (CH); 1690 (CO); 1590 (CC). EM (m/z , %): 282 ($\text{M}^+ + 1$, 5); 281 (M^+ , 25); 190 (13); 146 (24); 119 (15); 91 (100); 65 (14).

3-formil-4-morfolinpiridina (**146g**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'25 g de **146g** (80%), como un sólido amarillo de pf. 103-105 °C (hexano). RMN de ^1H : 3'23-3'28 (4H, m, NCH_2); 3'86-3'91 (4H, m, OCH_2); 6'81 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 8'45 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'74 (1H, s, NCHCCHO); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 51'6 (NCH_2); 66'4 (OCH_2); 111'4 (CHCHN); 121'3 (CCHO); 154'0 (NCHCCHO); 156'8 (CHCHN); 157'1 (NCCCHO); 189'1 (CHO). IR (KBr, cm^{-1}): 3040, 2990, 2940, 2870 (CH); 1680 (CO); 1590, 1530, 1500 (CC). EM (m/z , %): 193 ($\text{M}^+ + 1$, 8); 192 (M^+ , 51); 161 (97); 147 (66); 149 (74); 107 (93); 106 (97, PyCHO); 105 (97); 84 (93). Anal. Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 62'49; H, 6'29; N, 14'57. Enc.: C, 62'37; H, 6'48; N, 14'89.

3-formil-4-tiomorfolinpiridina (**146h**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'27 g de **146h** (80%), como un sólido amarillo de pf. 123-125 °C (hexano). RMN de ^1H : 2'75-2'80 (4H, m, SCH_2); 3'45-3'50 (4H, m, NCH_2); 6'99 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 8'39 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHN); 8'68 (1H, s, NCHCCHO); 9'92 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'1 (SCH_2); 54'0 (NCH_2); 112'2 (CHCHN); 121'4 (CCHO); 153'8 (NCHCCHO); 156'0 (CHCHN); 157'8 (NCCCHO); 188'9 (CHO). IR (KBr, cm^{-1}): 3020, 2980, 2920, 2880 (CH); 1690 (CO); 1580, 1530, 1495 (CC). EM (m/z , %): 209 ($\text{M}^+ + 1$, 17); 208 (M^+ , 58); 207 ($\text{M}^+ - 1$, 16); 161 (92); 147 (55); 135 (48); 107 (48); 106 (100, PyCHO); 105 (77); 79 (46). Anal. Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_2\text{OS}$: C, 57'67; H, 5'81; N, 13'45. Enc.: C, 57'80; H, 5'89; N, 13'38.

4.2.3. Preparación de 4-amino-3-(2,2-dicianovinil)piridinas

*Procedimiento general*

Una disolución de la 4-amino-3-formilpiridina **146a-h** (1'2 mmoles) y malononitrilo (0'16 g, 2'4 mmoles) en tolueno (3 mL), se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición de la piridina de partida por CCF (15 h aprox.). El disolvente se evapora bajo presión reducida obteniéndose un residuo que se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

3-(2,2-dicianovinil)-4-(1-pirrolidinil)piridina (**145a**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'27 g de **145a** (99%), como un aceite pardo. RMN de ^1H : 2'04-2'10 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'43-3'49 (4H, m, NCH_2); 6'64 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 8'08 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'25 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHN); 8'59 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 25'7 (NCH_2CH_2); 51'8 (NCH_2); 80'1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 108'9 (CHCHN); 112'2, 113'9 (CN); 113'6 ($\text{CCH}=\text{C}$); 151'2 ($\text{CH}=\text{C}$); 151'7 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 152'5 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 158'9 (CHCHN). IR (film, cm^{-1}): 3030, 2960, 2860 (CH); 2215 (CN); 1590, 1570, 1500 (CC). EM (m/z , %): 225 (M^++1 , 17); 224 (M^+ , 90); 223 (M^+-1 , 32); 196 (57); 159 (100); 145 (70); 131 (43); 100 (49).

3-(2,2-dicianovinil)-4-piperidinipiridina (**145b**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 3:2 como eluyente. Se obtuvieron 0'28 g de **145b** (99%), como un sólido amarillo de pf. 111-113 °C (hexano). RMN de ^1H : 1'74-1'98 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'14-3'16 (4H, m, NCH_2); 6'89 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 7'81 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'49 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHN); 8'99 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 23'1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25'2 (NCH_2CH_2); 52'9 (NCH_2); 80'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8, 113'1 (CN); 112'1 (CHCHN); 118'2 ($\text{CCH}=\text{C}$); 149'9 ($\text{CH}=\text{C}$); 153'2 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'5 (CHCHN); 158'6 ($\text{NCCCH}=\text{C}$). IR (KBr, cm^{-1}): 3030, 2940, 2850 (CH); 2215 (CN); 1580, 1530, 1500 (CC). EM (m/z , %): 239 (M^++1 , 7); 238 (M^+ , 40); 237 (M^+-1 , 12); 198 (27); 173 (100). Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$: C, 70'57; H, 5'92; N, 23'51. Enc.: C, 70'36; H, 6'23; N, 23'59.

3-(2,2-dicianovinil)-4-(1-perhidroazepinil)piridina (**145c**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla AcOEt/hexano 3:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'30 g de **145c** (99%), como un sólido amarillo de pf. 116-118 °C (hexano/EtOH). RMN de ^1H : 1'61-1'66 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'83-1'86 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'41-3'47 (4H, m, NCH_2); 6'79 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 7'89 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'27 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 8'62 (1H, s, $\text{NCHCCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 27'4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'4 (NCH_2CH_2); 53'1 (NCH_2); 80'1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 110'2 (CHCHN); 112'1, 113'8 (CN); 114'8 ($\text{CCH}=\text{C}$); 151'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 152'1 ($\text{NCHCCCH}=\text{C}$); 156'5 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 158'9 (CHCHN). IR (KBr, cm^{-1}): 3030, 2945, 2860 (CH); 2230 (CN); 1590, 1570, 1500 (CC). EM (m/z, %): 253 ($\text{M}^+ + 1$, 13); 252 (M^+ , 54); 251 ($\text{M}^+ - 1$, 9); 187 (100); 145 (25); 133 (28); 131 (24). Anal. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C, 71'40; H, 6'39; N, 22'21. Enc.: C, 71'59; H, 6'20; N, 22'02.

3-(2,2-dicianovinil)-4-[1,3]tiazolidinilpiridina (**145d**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 2:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'23 g de **145d** (78%), como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 3'05 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, SCH_2); 3'63 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, NCH_2); 4'48 (2H, s, NCH_2S); 7'03 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 8'02 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'50 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'92 (1H, s, $\text{NCHCC}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 30'4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55'8 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 56'0 (NCH_2S); 83'3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8 (CHCHN); 111'9, 113'3 (CN); 118'4 ($\text{CCH}=\text{C}$); 150'8 ($\text{CH}=\text{C}$); 153'7 ($\text{NCHCC}=\text{C}$); 155'0 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 156'3 (CHN). IR (film, cm^{-1}): 3050, 3000, 2950 (CH); 2240 (CN); 1680, 1500 (CC). EM (m/z, %): 243 ($\text{M}^+ + 1$, 23); 242 (M^+ , 89); 241 ($\text{M}^+ - 1$, 39); 215 (19); 214 (30); 196 (23); 195 (50); 183 (42); 177 (67); 163 (89); 156 (48); 154 (43); 131 (47); 127 (40); 101 (37); 100 (84); 60 (100).

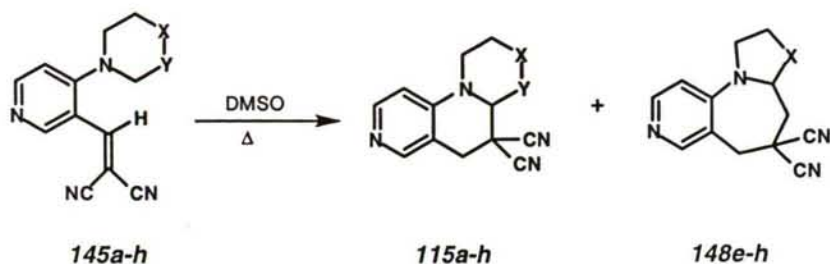
3-(2,2-dicianovinil)-4-(N-4-fenilpiperazinil)piridina (**145e**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'37 g de **145e** (99%), como un sólido amarillo de pf. 184-186 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'32-3'40 (8H, m, NCH_2); 6'92-7'02 (4H, m, Ph, CHCHN); 7'27-7'37 (2H, m, NPh); 7'87 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'61 (1H, d, $J = 5'4$ Hz, CHCHN); 9'03 (1H, s, $\text{NCHCCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 49'1 (CH_2NPh); 52'1 (PyNCH_2); 83'0 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'0 (CHCHN); 112'8, 113'4 (CN); 119'1 ($\text{CCH}=\text{C}$); 150'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'1 ($\text{NCHCCCH}=\text{C}$); 155'3 (CHCHN); 158'4 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 116'5, 120'7, 129'2, 150'5 (Ph). IR (KBr, cm^{-1}): 3050, 2860 (CH); 2230 (CN); 1580, 1495 (CC). EM (m/z, %): 316 ($\text{M}^+ + 1$, 15); 315 (M^+ , 61); 210 (28); 209 (42); 145 (58); 132 (65); 120 (100); 105 (88); 104 (96); 91 (59); 77 (91). Anal. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5$: C, 72'36; H, 5'43; N, 22'21. Enc.: C, 72'10; H, 5'75; N, 22'04.

3-(2,2-dicianovinil)-4-(*N*-4-bencilpiperazinil)piridina (**145f**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{EtOH}$ 5% como eluyente. Se obtuvieron 0'40 g de **145f** (91%), como un sólido amarillo de pf. 108-110 °C (EtOH). RMN de ^1H : 2'65 (4H, t, $J = 4'9$ Hz, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 3'18 (4H, t, $J = 4'9$ Hz; PyNCH_2); 3'61 (2H, s, CH_2Ph); 6'90 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 7'28-7'36 (2H, m, Ph); 7'79 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'53 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'99 (1H, s, $\text{NCHCC}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 52'3 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 52'7 (PyNCH_2); 62'7 (NCH_2Ph); 82'6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'1, 113'5 (CN); 112'7 (CHCHN); 119'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 150'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'2 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'6 (CHCHN); 158'46 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 127'4, 128'4, 129'1, 137'3 (Ph). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 3020 (CH); 2220 (CN); 1590, 1580 (CC). EM (m/z , %): 330 (M^++1 , 1); 329 (M^+ , 3); 221 (3); 209 (6); 195 (3); 132 (16); 91 (100). Anal. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{19}\text{N}_5$: C, 72'93; H, 5'81; N, 21'26. Enc.: C, 72'64; H, 5'92; N, 21'58.

3-(2,2-dicianovinil)-4-morfolinpiridina (**145g**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'26 g de **145g** (91%), como un sólido amarillo de pf. 144-146 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'12-3'17 (2H, m, NCH_2); 3'87-3'92 (2H, m, OCH_2); 6'94 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 7'82 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'59 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 9'02 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 52'1 (NCH_2); 66'2 (OCH_2); 82'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'9, 113'2 (CN); 112'5 (CHCHN); 119'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 150'3 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'2 (CHCHN); 158'3 ($\text{NCCCH}=\text{C}$). IR (KBr, cm^{-1}): 3050, 3000, 2920, 2870, 2850 (CH); 2225 (CN); 1590, 1570, 1460 (CC). EM (m/z , %): 241 (M^++1 , 8); 240 (M^+ , 40); 175 ($\text{M}^+-\text{CHC}(\text{CN})_2$, 20); 156 (27); 155 ($\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_2)_4\text{O}$, 100); 154 (20); 128 (35); 100 (31). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}$: C, 64'99; H, 5'03; N, 23'32. Enc.: C, 65'37; H, 5'21; N, 23'43.

3-(2,2-dicianovinil)-4-tiomorfolinpiridina (**145h**). Preparada mediante el procedimiento general. En la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente. Se obtuvieron 0'30 g de **145h** (99%), como un sólido amarillo de pf. 166-168 °C (EtOH). RMN de ^1H : 2'80-2'85 (4H, m, SCH_2); 3'40-3'45 (4H, m, NCH_2); 6'94 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 7'77 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'58 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 9'01 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 27'4 (SCH_2); 54'2 (NCH_2); 82'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'9, 113'2 (CN); 113'3 (CHCHN); 119'4 ($\text{CCH}=\text{C}$); 150'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'2 (CHCHN); 159'2 ($\text{NCCCH}=\text{C}$). IR (KBr, cm^{-1}): 3050, 3000, 2960, 2860, 2840 (CH); 2230 (CN); 1590, 1580, 1495 (CC). EM (m/z , %): 257 (M^++1 , 9); 256 (M^+ , 51); 156 (23); 155 ($\text{M}^+-\text{N}(\text{CH}_2\text{CH}_2)_2\text{S}$, 100); 154 (20); 86 (44); 84 (51). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{S}$: C, 60'92; H, 4'72; N, 21'86. Enc.: C, 60'83; H, 4'86; N, 21'99.

4.2.4. Isomerización térmica de 4-amino-3-vinilpiridinas

*Procedimiento general*

Una disolución de la 4-amino-3-vinilpiridina **145a-h** (1.1 mmoles) en DMSO (5mL) se calienta a ebullición hasta que todo el producto de partida haya desaparecido en CCF. La disolución se deja enfriar, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaCl (50mL) y se extrae con AcOEt (2x25 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan (Na_2SO_4) y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Isomerización térmica de la 3-(2,2-dicianovinil)-4-(1-pirrolidinil)piridina (**145a**): Obtención del 1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrolo[1,2-a][1,6]naftiridin-4,4-dicarbonitrilo (**115a**). Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145a** en DMSO durante 2.5 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0.18 g de **115a** (73%), como un sólido marrón de pf. 103-105 °C (hexano/EtOH). RMN de ^1H : 1'59-1'75 (1H, m); 2'01-2'62 (3H, m); 2'95, 3'05 (2H, sist AB, $J = 16.7$ Hz, H-5); 3'21-3'34 (1H, m); 3'44-3'56 (1H, m); 3'90-3'98 (1H, m); 6'60 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-9); 8'40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-8); 8'49 (1H, s, H-6). RMN de ^{13}C : 25'2 (C-2); 28'5 (C-3); 29'1 (C-5); 43'3 (C-4); 49'8 (C-1); 73'8 (C-3a); 106'6 (C-9); 114'5, 116'8 (CN); 122'7 (C-5a); 145'1, 152'2 (C-6, C-8); 158'9 (C-9a). IR (KBr, cm^{-1}): 3020, 2960, 2890 (CH); 2230 (CN); 1590, 1570 (CC). EM (m/z , %): 224 (M^+ , 29); 185 (12); 184 (100); 157 (11); 156 (39). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{12}\text{N}_4$: C, 69'62; H, 5'39; N, 24'98. Enc.: C, 69'73; H, 5'54; N, 25'31.

Isomerización térmica de la 3-(2,2-dicianovinil)-4-piperidinpiridina (**145b**): Obtención del 2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115b**). Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145b** en DMSO durante 1 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/EtOH 10:1 como eluyente, se obtuvieron 0.22 g de **115b** (84%), como un sólido marrón de pf. 161-163 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'55-1'82 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'01-2'05 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'26-2'34 (1H, m, Hec-2); 2'83-2'85 (1H, m, Hax-1); 3'39, 3'48 (2H, sist AB, $J = 16.1$

Hz, H-6); 3'46-3'52 (1H, m, H-4a); 3'99-4'05 (1H, m, Hec-1); 6'71 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-10); 8'10 (1H, s, H-7); 8'24 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 22'8, 23'9 (C-2, C-3); 28'6 (C-4); 33'6 (C-6); 36'1 (C-5); 47'1 (C-1); 59'2 (C-4a); 107'6 (C-10); 110'9 (C-6a); 113'1, 114'2 (CN); 149'4 (C-10a); 149'7, 150'2 (C-7, C-9). IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2860 (CH); 2230 (CN); 1590, 1560 (CC). EM (m/z , %): 239 ($M^{+}+1$, 19); 238 (M^{+} , 75); 237 ($M^{+}-1$, 10); 198 (62); 173 (100); 131 (29). Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{14}\text{N}_4$: C, 70'57; H, 5'92; N, 23'51. Enc.: C, 70'97; H, 5'63; N, 23'34.

Isomerización térmica de la 3-(2,2-dicianovinil)-4-(1-perhidroazepinil)piridina (**145c**): Obtención del 1,2,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-*a*][1,6]naftiridin-6,6-dicarbonitrilo (**115c**). Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145c** en DMSO durante 1'5 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0'26 g de **115c** (93%) como un sólido rojizo de pf. 150-152 °C (hexano/EtOH). RMN de ^1H : 1'36-1'81, 2'02-2'26 (8H, m, H-2,3,4,5); 3'19-3'34 (1H, m, Hax-1); 3'36, 3'45 (2H, sist. AB, $J = 16.8$ Hz, H-7); 3'91-3'99 (1H, m, H-5a); 4'02-4'06 (1H, m, Hec-1); 6'57 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-11); 8'12 (1H, s, H-8); 8'21 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-10). RMN de ^{13}C : 25'3, 25'6 (C-3, C-4); 26'3 (C-2); 30'1 (C-5); 31'1 (C-7); 32'6 (C-6); 49'6 (C-1); 61'9 (C-5a); 106'1 (C-11); 108'6 (C-7a); 114'1, 114'2 (CN); 147'1 (C-11a); 149'3, 149'8 (C-8, C-10). IR (KBr, cm^{-1}): 3020, 2930, 2860 (CH); 2230 (CN); 1590, 1560, 1510 (CC). EM (m/z , %): 253 ($M^{+}+1$, 11); 252 (M^{+} , 57); 198 (19); 187 (100); 133 (26). Anal. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{N}_4$: C, 71'40; H, 6'39; N, 22'21. Enc.: C, 71'33; H, 6'56; N, 22'43.

Isomerización térmica de 3-(2,2-dicianovinil)-4-[1,3]tiazolidinilpiridina (**145d**): Obtención del 1,2,3,3a,4,5-hexahidro[1,3]tiazolo[1,2-*a*][1,6]naftiridin-4,4-dicarbonitrilo (**115d**). Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145d** en DMSO durante 0'5 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/MeOH 1% como eluyente, se obtuvieron 0'17 g de **115d** (63%) como un aceite marrón. RMN de ^1H : 3'10-3'39 (2H, m, Hax-1,2); 3'46, 3'65 (2H, sist AB, $J = 16.0$ Hz, H-5); 3'72-3'85 (1H, m, Hec-2); 4'09-4'19 (1H, m, Hec-1); 4'87 (1H, s, H-3a); 6'57 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-9); 8'20 (1H, s, H-6); 8'30 (1H, d, $J = 5.7$ Hz, H-8). RMN de ^{13}C : 28'7 (C-2); 35'3 (C-5); 36'7 (C-4); 51'8 (C-1); 66'4 (C-3a); 108'3 (C-9); 110'0 (C-5a); 112'3, 113'9 (CN); 146'7 (C-9a); 149'3, 150'1 (C-6, C-8). IR (film, cm^{-1}): 2980, 2940, 2860 (CH); 2340 (CN); 1600, 1550, 1500 (CC). EM (m/z , %): 242 (M^{+} , 6); 181 (10); 163 (14); 154 (14); 101 (17); 92 (31); 86 (42); 63 (59); 61 (100). Anal. Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{10}\text{N}_4\text{S}$: C, 59'49; H, 4'16; N, 23'12. Enc.: C, 59'30; H, 4'45; N, 22'99.

Isomerización térmica de la 3-(2,2-dicianovinil)-4-(*N*-4-fenilpiperazinil)piridina (**145e**).

Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145e** en DMSO durante 2 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0'30 g de una mezcla 4:1 de **115e** (70%) y **148e** (18%). La separación de los componentes de la mezcla se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

N-3-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115e**). RMN de ¹H: 3'06-3'21 (3H, m, Hax-1,2,4); 3'50, 3'60 (2H, sist AB, *J* = 16'1 Hz, H-6); 3'72-3'79 (2H, m, Hec-2 ó 4, H-4a); 3'94-3'99 (1H, m, Hec-2 ó 4); 4'10-4'19 (1H, m, Hec-1); 6'77 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, H-10); 6'97-7'06 (3H, m, Ph); 7'31-7'39 (2H, m, Ph); 8'18 (1H, s, H-7); 8'34 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, H-9). RMN de ¹³C: 33'9 (C-5); 34'6 (C-6); 45'2, 49'1 (C-2, C-4); 52'4 (C-1); 57'1 (C-4a); 107'4 (C-10); 111'0 (C-6a); 112'4, 113'5 (CN); 149'3 (C-10a); 149'8, 150'3 (C-7, C-9); 117'4, 121'8, 129'5, 149'6 (Ph). IR (KBr, cm⁻¹): 3040, 3000, 2850 (CH); 2240 (CN); 1595, 1565 (CC). EM (*m/z*, %): 316 (*M*⁺+1, 23); 315 (*M*⁺, 95); 250 (21); 145 (76); 105 (83); 104 (100); 91 (47); 77 (85). Pf. 223-225 °C (EtOH). Anal. Calc. C₁₉H₁₇N₅: C, 72'36; H, 5'43; N, 22'21. Enc.: C, 72'34; H, 5'52; N, 22'33.

N-3-fenil-1,2,3a,4,5,6-hexahidroimidazolo[3,2-*a*]pirido[3,4-*f*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148e**). RMN de ¹H: 2'83, 2'91 (2H, sistema AB, *J* = 16'6 Hz, H-6); 2'92-3'06 (2H, m, Hax-2,4); 3'09-3'16 (1H, m, Hax-1); 3'67-3'74 (2H, m, Hec-2,4); 3'97-4'04 (2H, m, H-3a, Hec-1); 6'58 (1H, d, *J* = 5'5 Hz, H-10); 6'99-7'04 (3H, m, Ph); 7'30-7'38 (2H, m, Ph); 8'43 (1H, d, *J* = 5'5 Hz, H-9); 8'56 (1H, s, H-7). RMN de ¹³C: 22'6 (C-4); 41'6 (C-5); 43'6 (C-6); 48'7, 49'4 (C-1, C-2); 68'1 (C-3a); 103'3 (C-10); 114'4 (C-6a); 117'5, 122'2 (CN); 144'5, 152'3 (C-7, C-9); 154'7 (C-10a); 117'8, 121'8, 129'5, 150'2 (Ph). IR (KBr, cm⁻¹): 3040, 2960, 2900, 2840 (CH); 2240 (CN); 1600, 1580 (CC). EM (*m/z*, %): 315 (*M*⁺, 37); 275 (60); 170 (74); 120 (48); 105 (77); 104 (90); 91 (53); 77 (100). Pf. 265-267 °C (EtOH). Anal. Calc. C₁₉H₁₇N₅: C, 72'36; H, 5'43; N, 22'21. Enc.: C, 72'47; H, 5'54; N, 22'13.

Isomerización térmica de 3-(2,2-dicianovinil)-4-(*N*-4-bencilpiperazinil)piridina (**145f**).

Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145f** en DMSO durante 1'5 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0'28 g de una mezcla 8:1 de **115f** (66%) y **148f** (9%). La separación de los componentes de la mezcla se llevó a cabo mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

N-3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115f**). RMN de ¹H: 2'24-2'29 (1H, m, Hax-1); 2'43 (1H, t, *J* = 10'8 Hz, Hax-4); 2'92-3'04 (2H, m, Hax-2, Hec-2 ó 4); 3'43-3'64 (5H, m, H-6, H-4a, CH₂Ph); 3'71-3'82 (2H, m, Hec-1, Hec-2 ó Hec-4); 6'68 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, H-10); 7'26-7'35 (5H, m, Ph); 8'13 (1H, s, H-7); 8'27 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, H-9). RMN de ¹³C: 34'1 (C-5); 34'7 (C-6); 45'4, 51'1 (C-2, C-4);

55'4 (C-1); 57'1 (C-4a); 62'4 (CH₂Ph); 107'4 (C-10); 111'1 (C-6a); 112'7, 113'5 (CN); 149'3 (C-10a); 149'6, 150'1 (C-7, C-9); 127'7, 128'6, 128'9, 136'6 (Ph). IR (film, cm⁻¹): 3020, 2920, 2850 (CH); 2240 (CN); 1600, 1565 (CC). EM (m/z, %): 330 (M⁺+1, 9); 329 (M⁺, 36); 238 (30); 91 (100).

N-3-bencil-1,2,3a,4,5,6-hexahidroimidazolo[3,2-*a*]pirido[3,4-*f*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148f**). RMN de ¹H: 2'18-2'32 (2H, m, Hax-1,4); 2'75, 2'84 (2H, sistema AB, *J* = 16'6 Hz, H-6); 2'91-3'09 (2H, m, Hax-2, Hec-2,6); 3'21-3'28 (2H, m, Hec-2,4); 3'49-3'61 (1H, m, H-3a); 3'68 (2H, s, CH₂Ph); 3'91 (1H, dd, *J* = 3'1, 10'8 Hz, Hec-1); 6'50 (1H, d, *J* = 5'5 Hz, H-10); 7'32-7'35 (5H, m, Ph); 8'36 (1H, d, *J* = 5'5 Hz, H-9); 8'49 (1H, s, H-7). RMN de ¹³C: 22'6 (C-4); 41'4 (C-5); 43'4 (C-6); 50'7, 51'5 (C-1, C-2); 62'7 (CH₂Ph); 68'3 (C-3a); 103'1 (C-10); 114'6 (C-6a); 117'6, 122'2 (CN); 144'2, 152'1 (C-7, C-9); 154'7 (C-10a); 127'6, 128'5, 128'8, 136'7 (Ph). IR (film, cm⁻¹): 3040, 2960, 2920, 2840 (CH); 2240 (CN); 1600 (CC). EM (m/z, %): 330 (M⁺+1, 2); 329 (M⁺, 5); 290 (6); 289 (29); 92 (8); 91 (100).

Isomerización térmica de 3-(2,2-dicianovinil)-4-morfolinpiridina (**145g**).

Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145g** en DMSO durante 2'5 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 4:1 como eluyente, se obtuvieron 0'23 g de una mezcla 3:2 de **115g** (52%) y **148g** (34%). La separación de los componentes de la mezcla se pudo llevar a cabo mediante cromatografía en columna o cristalización fraccionada.

2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[4,3-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115g**). RMN de ¹H: 3'02-3'16 (1H, m, Hax-1); 3'46, 3'57 (2H, sistema AB, *J* = 16'1 Hz, H-6); 3'61-3'75 (3H, m, Hax-2, H-4); 3'77-3'83 (1H, m, Hec-2); 4'09-4'17 (1H, m, H-4a); 4'40-4'47 (1H, m, Hec-1); 6'69 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, H-10); 8'17 (1H, s, H-7); 8'31 (1H, d, *J* = 5'9 Hz, H-9). RMN de ¹³C: 32'2 (C-5); 34'4 (C-6); 44'3 (C-1); 55'9 (C-4a); 66'1 (C-4); 67'8 (C-2); 106'9 (C-10); 110'7 (C-6a); 112'0, 112'8 (CN); 149'1 (C-10a); 149'7, 150'2 (C-7, C-9). IR (KBr, cm⁻¹): 2980, 2920, 2860 (CH); 2240 (CN); 1600, 1565 (CC). EM (m/z, %): 241 (M⁺+1, 7); 240 (M⁺, 51); 183 (22); 182 (15); 175 (22); 156 (22); 155 (29); 69 (22); 43 (100). Pf. 184-186 °C (EtOH). Anal. Calc. C₁₃H₁₂N₄O: C, 64'99; H, 5'03; N, 23'32. Enc.: C, 65'30; H, 5'39; N, 23'30.

1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[3,2-*a*]pirido[3,4-*f*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148g**). RMN de ¹H: 2'82 (2H, s, H-6); 3'11 (1H, dt, *J* = 4'1, 12'1 Hz, Hax-1); 3'51-3'70 (3H, m, Hax-2, H-4); 3'89 (1H, dd, *J* = 3'1, 10'7 Hz, Hec-2); 4'06 (1H, dd, *J* = 3'1, 11'8 Hz, H-3a); 4'35 (1H, dd, *J* = 3'1, 10'7 Hz, Hec-1); 6'55 (1H, d, *J* = 5'4 Hz, H-10); 8'41 (1H, d, *J* = 5'4 Hz, H-9); 8'53 (1H, s, H-7). RMN de ¹³C: 22'5 (C-4); 41'3 (C-5); 44'4 (C-6); 65'3 (C-1); 65'7 (C-2); 67'2 (C-3a); 103'1 (C-10); 114'3 (C-6a); 117'3, 121'8 (CN); 144'5, 152'4 (C-7, C-9); 154'8 (C-10a). IR (KBr, cm⁻¹): 3020, 2980, 2920, 2840 (CH); 2240 (CN); 1600, 1580 (CC). EM (m/z, %): 240 (M⁺, 26); 201 (13); 200 (100); 170 (60); 156 (23); 142 (23).

Pf. 163-165 °C (EtOH). Anal. Calc. $C_{13}H_{12}N_4O$: C, 64'99; H, 5'03; N, 23'32. Enc.: C, 65'32; H, 5'07; N, 23'61.

Isomerización térmica de 3-(2,2-dicianovinil)-4-tiomorfolinpiridina (**145h**).

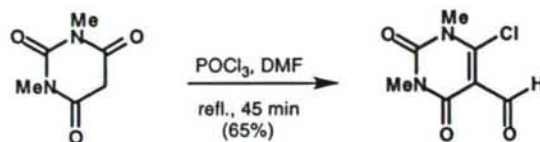
Se sigue el procedimiento general, calentando a ebullición una disolución de **145h** en DMSO durante 2'5 h. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 4:1 como eluyente, se obtuvieron 0'38 g de una mezcla 3:2 de **115h** (45%) y **148h** (30%). La separación de los componentes de la mezcla se pudo llevar a cabo mediante cromatografía en columna o cristalización fraccionada.

2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]tiazino[4,3-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115h**). RMN de 1H : 2'39-2'46 (1H, m, Hec-2 ó 4); 2'70-2'98 (3H, m, Hec-2 ó 4, Hax-2,4); 3'35, 3'47 (2H, sist AB, $J = 16'4$ Hz, H-6); 3'49-3'57 (1H, m, Hax-1); 4'17-4'24 (1H, m, H-4a); 4'40-4'50 (1H, m, Hec-1); 6'68 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, H-10); 8'16 (1H, s, H-7); 8'29 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'0 (C-2); 26'4 (C-6); 31'1 (C-4); 34'2 (C-5); 50'2 (C-1); 60'9 (C-4a); 107'6 (C-10); 110'5 (C-6a); 113'1, 113'4 (CN); 146'9 (C-10a); 150'1, 150'4 (C-7, C-9). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 3040, 3000, 2940, 2920 (CH); 2240 (CN); 1600, 1580 (CC). EM (m/z , %): 257 ($M^+ + 1$, 10); 256 (M^+ , 63); 191 (26); 155 (37); 149 (100); 133 (23); 131 (30); 104 (33); 65 (40). Pf. 181-183 °C (EtOH). Anal. Calc. $C_{13}H_{12}N_4S$: C, 60'92; H, 4'72; N, 21'86. Enc.: C, 61'03; H, 4'56; N, 21'99.

1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,4]tiazino[3,2-*a*]pirido[3,4-*f*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148h**). RMN de 1H : 2'63-2'73 (1H, m, Hec-2 ó 4); 2'81-2'97 (5H, m, Hec-2 ó 4, Hax-2,4, H-6); 3'03-3'16 (1H, dt, $J = 2'6$, 11'8 Hz, Hax-1); 3'96-4'04 (2H, m, Hec-1, H-3a); 6'57 (1H, d, $J = 5'5$ Hz, H-10); 8'43 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, H-9); 8'56 (1H, s, H-7). RMN de ^{13}C : 23'0 (C-2); 26'6, 26'7 (C-4, C-6); 42'9 (C-5); 46'9 (C-1); 70'5 (C-3a); 103'6 (C-10); 114'3 (C-6a); 117'4, 121'0 (CN); 144'6, 152'3 (C-7, C-9); 155'3 (C-10a). IR (KBr, cm^{-1}): 3060, 3040, 2940, 2920, 2900 (CH); 2240 (CN); 1590, 1570 (CC). EM (m/z , %): 256 (M^+ , 66); 217 (15); 216 (100); 182 (22); 170 (49); 157 (37); 156 (72); 149 (28). Pf. 204-206 °C (EtOH). Anal. Calc. $C_{13}H_{12}N_4S$: C, 60'92; H, 4'72; N, 21'86. Enc.: C, 60'43; H, 4'86; N, 21'89.

4.3. Preparación de uracilos fusionados

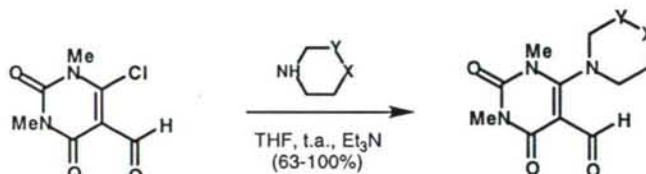
4.3.1. Obtención del 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo (**117**)

**117**

Se sigue el procedimiento descrito por Sandhu y *col.*¹⁰⁵

Se enfría DMF (30 mL, 0'38 moles) con un baño de agua-hielo, y a continuación se añade, gota a gota, POCl₃ (115 mL, 1'2 moles). Sobre la disolución resultante se añade el ácido dimetilbarbitúrico (10 g, 64 mmoles), y la mezcla se calienta a ebullición durante 45 min. Se concentra a sequedad bajo presión reducida, y el residuo se vierte sobre agua-hielo (500 mL) y se extrae con CH₂Cl₂ (3x150 mL). La fase orgánica se seca (Na₂SO₄), se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH al 5% como eluyente. Se obtuvieron 6'6 g (65%) de **117** como un sólido blanco que se recristaliza en hexano. Pf. 156-158 °C.

4.3.2. Preparación de los 6-amino-5-formil-1,3-dimetiluracilos

**117****164a-f**

Procedimiento general

Una disolución del 6-cloro-5-formil-1,3-dimetiluracilo **117** (0'5 g, 2'47 mmoles), la amina secundaria adecuada (2'72 mmoles) y Et₃N (0'52 mL, 3'7 mmoles) en THF (8 mL) se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida por CCF (5-20 min), observándose la formación de un precipitado blanco. El precipitado se separa por filtración, se lava con THF (1mL) y se descarta. El filtrado se concentra bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

5-formil-1,3-dimetil-6-(1-pirrolidinil)uracilo (**164a**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0'58 g de **164a** (100%), como un sólido amarillo de pf. 77-79 °C (MeOH). RMN de ^1H : 1'77-1'90 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'02 (3H, s, 3-NCH₃); 3'20 (3H, s, 1-NCH₃); 3'27-3'38 (4H, m, NCH_2); 9'54 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 25'4 (NCH_2CH_2); 27'9 (3-NCH₃); 36'0 (1-NCH₃); 52'6 (NCH_2); 98'6 (C-5); 152'3 (C-1,3); 157'9 (C-6); 164'3 (C-1,3); 185'6 (CHO). MS (m/z, %): 238 (M^++1 , 7); 237 (M^+ , 27); 236 (M^+-1 , 13); 220 (44); 209 (15); 208 (41); 180 (31); 166 (33); 140 (18); 112 (19); 110 (23); 82 (96); 70 (100). IR (KBr, cm^{-1}): 2980, 2900 (CH); 1730, 1650 (CO); 1580, 1550 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 55'69; H, 6'37; N, 17'71. Enc.: C, 55'97; H, 6'39; N, 17'50.

5-formil-1,3-dimetil-6-piperidinuracilo (**164b**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0'62 g de **164b** (100%), como un sólido rosado de pf. 132-134 °C (MeOH). RMN de ^1H : 1'63-1'72 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'17-3'20 (4H, m, NCH_2); 3'31 (3H, s, 3-NCH₃); 3'44 (3H, s, 1-NCH₃); 10'36 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 23'6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25'4 (NCH_2CH_2); 27'9 (3-NCH₃); 34'8 (1-NCH₃); 51'7 (NCH_2); 100'2 (C-5); 152'4 (C-1,3); 160'7 (C-6); 164'2 (C-1,3); 186'8 (CHO). MS (m/z, %): 251 (M^++1 , 23); 250 (M^+ , 24); 234 (100); 149 (31); 140 (26); 112 (18); 110 (20); 84 (80); 82 (71). IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2860 (CH); 1740, 1670, 1650 (CO); 1550 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 57'36; H, 6'82; N, 16'72. Enc.: C, 57'12; H, 6'66; N, 16'90.

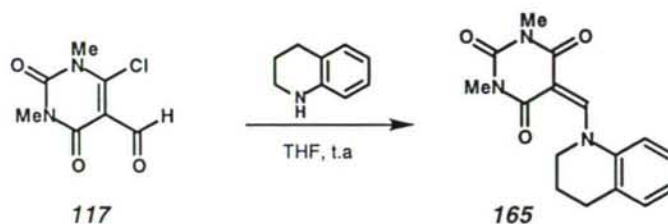
5-formil-1,3-dimetil-6-(1-perhidroazepinil)uracilo (**164c**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 3% como eluyente, se obtuvieron 0'65 g de **164c** (100%), como un sólido blanco de pf. 149-151 °C (MeOH). RMN de ^1H : 1'75-1'79 (8H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'28-3'31 (4H, m, NCH_2); 3'33 (3H, s, 3-NCH₃); 3'43 (3H, s, 1-NCH₃); 9'93 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'9 (3-NCH₃); 28'2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'4 (NCH_2CH_2); 34'7 (1-NCH₃); 53'9 (NCH_2); 101'0 (C-5); 152'3 (C-1,3); 161'8 (C-6); 164'3 (C-1,3); 186'5 (CHO). MS (m/z, %): 266 (M^++1 , 8); 265 (M^+ , 23); 234 (M^+-1 , 29); 249 (13); 248 (100); 222 (20); 208 (15); 194 (21); 163 (35); 98 (34); 82 (60). IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2880 (CH); 1720, 1665, 1640 (CO); 1540, 1520, 1500 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 58'85; H, 7'22; N, 15'84. Enc.: C, 58'63; H, 7'54; N, 15'96.

5-formil-1,3-dimetil-6-[1,3]tiazolidiniluracilo (**164d**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0'62 g de **164d** (98%) como un sólido amarillo de pf. 122-124 °C (MeOH). RMN de ^1H : 3'16 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, SCH₂); 3'36 (3H, s, 3-NCH₃); 3'43 (3H, s, 1-NCH₃); 3'64 (2H, t,

$J = 6.3$ Hz, NCH_2); 4'36 (2H, s, NCH_2S); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'0 (3-NCH_3); 30'4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 34'7 (1- NCH_3); 52'1 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53'5 (SCH_2N); 100'8 (C-5); 151'8 (C-1,3); 155'7 (C-6); 163'6 (C-1,3); 186'6 (CHO). MS (FAB, m/z , %): 256 (MH^+ , 100); 254 (M^+-1 , 36); 196 (20); 194 (14). IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2880 (CH); 1730, 1650 (CO); 1540 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{10}\text{H}_{13}\text{N}_3\text{O}_3\text{S}$: C, 47'05; H, 5'13; N, 16'46. Enc.: C, 47'36; H, 5'32; N, 16'81.

6-(*N*-4-fenilpiperazino)-5-formil-1,3-dimetiluracilo (**164e**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 3% como eluyente, se obtuvieron 0'81 g de **164e** (100%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 3'31-3'32 (4H, m, PhNCH_2); 3'35 (3H, s, 3- NCH_3); 3'40-3'47 (4H, m, NCH_2); 3'49 (3H, s, 1- NCH_3); 6'93-6'97 (3H, m, Ph); 7'25-7'39 (2H, m, Ph); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'1 (3- NCH_3); 35'1 (1- NCH_3); 49'2 (PhNCH_2); 50'4 (NCH_2); 100'5 (CCHO); 116'5, 120'7, 129'2, 150'6 (Ph); 152'2 (C-1,3); 159'9 (NCN); 164'0 (C-1,3); 186'9 (CHO). MS (m/z , %): 328 (M^+ , 5); 196 (21); 145 (31); 132 (100); 105 (28); 104 (57); 91 (16). IR (film, cm^{-1}): 2980, 2880 (CH); 1740, 1650 (CO); 1600, 1550 (CC).

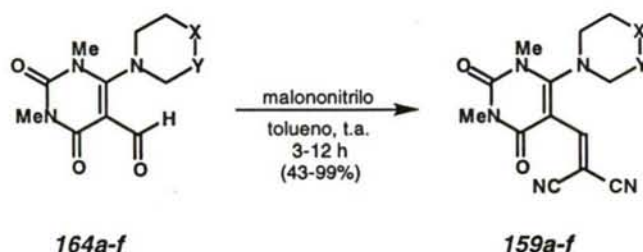
5-formil-1,3-dimetil-6-morfolinuracilo (**164f**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó AcOEt como eluyente, se obtuvieron 0'40 g de **164f** (63%) como un sólido anaranjado de pf. 144-146 °C (MeOH). RMN de ^1H : 3'22-3'26 (4H, m, NCH_2); 3'28 (3H, s, 3- NCH_3); 3'43 (3H, s, 1- NCH_3); 3'80-3'84 (4H, m, OCH_2); 9'89 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'0 (3- NCH_3); 35'1 (1- NCH_3); 50'6 (NCH_2); 66'2 (OCH_2); 100'2 (CCHO); 152'1 (C-1,3); 159'6 (NCN); 164'0 (C-1,3); 186'7 (CHO). MS (m/z , %): 253 (M^+ , 5); 236 (18); 168 (16); 151 (13); 140 (26); 112 (31); 110 (21); 86 (38); 82 (100). IR (KBr, cm^{-1}): 2980, 2920 (CH); 1730, 1665, 1650 (CO); 1550, 1500 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 52'17; H, 5'97; N, 16'59. Enc.: C, 52'39; H, 5'69; N, 16'73.



3,5-dimetil-*N*-4-(1,2,3,4-tetraquino-1-il)metilénpirimidin-2,4,6-triona (**165**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:1 como eluyente, se obtuvieron 0'60 g de **165** (80%) como un sólido amarillo de pf. 220-222 °C (hexano). RMN de ^1H : 2'03-2'15 (2H, m, NCH_2CH_2); 2'90-2'97

(2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2Ph); 3'37 (6H, s, NCH_3); 4'05-4'11 (2H, m, NCH_2); 7'03-7'31 (4H, m, Ph); 8'49 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$). RMN de ^{13}C : 23'6 (NCH_2CH_2); 26'1 (CH_2Ph); 27'9, 28'0 (C-1,3); 53'4 (NCH_2); 95'7 ($\text{C}=\text{CH}$); 121'2, 127'2, 127'6, 129'6, 140'0 (Ph); 152'3 ($\text{C}=\text{O}$); 156'6 ($\text{C}=\text{CH}$). MS (FAB, m/z , %): 301 ($\text{MH}^+ + 1$, 20); 300 (MH^+ , 100); 282 (30). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2960, 2940, 2880 (CH); 1730, 1665 (CO); 1560, 1500 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 64'20; H, 5'72; N, 14'04. Enc.: C, 64'49; H, 5'94; N, 14'36.

4.3.3. Preparación de 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos



Procedimiento general

Una disolución del 6-amino-5-formil-1,3-dimetoxiuracilo **164a-f** (1'6 mmoles), malononitrilo (0'21 g, 3'2 mmoles) y piperidina (0'01 mL, 0'07 mmoles) en tolueno (4 mL) se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante recrystalización en una mezcla $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$.

5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-(1-pirrolidinil)uracilo (**159a**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'45 g de **159a** (99%) como un sólido anaranjado de pf. 175-177 °C (CH_2Cl_2). RMN de ^1H : 2'09-2'22 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'30 (3H, s, 3- NCH_3); 3'50 (3H, s, 1- NCH_3); 3'55-3'65 (4H, m, NCH_2); 8'00 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 25'1 (NCH_2CH_2); 28'4 (3- NCH_3); 37'4 (1- NCH_3); 53'9 (NCH_2); 70'6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 94'2 ($\text{CC}=\text{C}$); 114'0, 115'6 (CN); 151'4 (C-1,3); 153'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 159'0 (NCN); 160'6 (C-1,3). MS (m/z , %): 286 ($\text{M}^+ + 1$, 12); 285 (M^+ , 35); 220 (56); 163 (25); 135 (100); 131 (26); 89 (45). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2950, 2900 (CH); 2220 (CN); 1740, 1700, 1650 (CO); 1550, 1500 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 58'94; H, 5'30; N, 24'55. Enc.: C, 58'63; H, 5'62; N, 24'87.

5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-piperidinuracilo (**159b**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'46 g de **159b** (96%) como un sólido amarillo de pf. 188-190 °C (MeOH). RMN de ^1H : 1'74-1'79 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'35 (3H, s, 3- NCH_3); 3'34-3'39 (4H, m, NCH_2); 3'44 (3H, s, 1- NCH_3); 7'35 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 23'3

(NCH₂CH₂CH₂); 26'2 (NCH₂CH₂); 28'7 (3-NCH₃); 36'3 (1-NCH₃); 52'8 (NCH₂); 81'6 (C(CN)₂); 96'5 (C=C); 113'3, 115'3 (CN); 151'7 (C-1,3); 152'7 (CH=C); 159'4 (NCN); 161'2 (C-1,3). MS (m/z, %): 300 (M⁺+1, 10); 299 (M⁺, 50); 259 (17); 234 (59); 174 (24); 149 (100); 130 (53); 103 (32); 89 (63). IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 2860 (CH); 2220 (CN); 1725, 1670 (CO); 1550, 1530, 1500 (CC). Anal. Calc. C₁₅H₁₇N₅O₂: C, 60'19; H, 5'72; N, 23'40. Enc.: C, 60'40; H, 5'94; N, 23'27.

5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-(1-perhidroazepinil)uracilo (**159c**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'38 g de **159c** (76%) como un sólido amarillo de pf. 161-163 °C (MeOH). RMN de ¹H: 1'63-1'85 (8H, m, NCH₂CH₂CH₂); 3'31-3'40 (4H, m, NCH₂); 3'37 (3H, s, 3-NCH₃); 3'43 (3H, s, 1-NCH₃); 7'32 (1H, s, CH=C). RMN de ¹³C: 27'9 (NCH₂CH₂CH₂); 28'6 (3-NCH₃); 29'3 (NCH₂CH₂); 35'6 (1-NCH₃); 54'9 (NCH₂); 82'2 (C(CN)₂); 98'9 (C=C); 112'9, 115'4 (CN); 151'5 (C-1,3); 152'4 (CH=C); 159'4 (NCN); 162'4 (C-1,3). MS (m/z, %): 314 (M⁺+1, 15); 313 (M⁺, 39); 273 (30); 248 (50); 188 (28); 163 (99); 131 (39); 103 (32); 96 (33); 55 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2950, 2880 (CH); 2230 (CN); 1740, 1680 (CO); 1570, 1550, 1500 (CC). Anal. Calc. C₁₆H₁₉N₅O₂: C, 61'33; H, 6'11; N, 22'35. Enc.: C, 61'32; H, 6'14; N, 22'55.

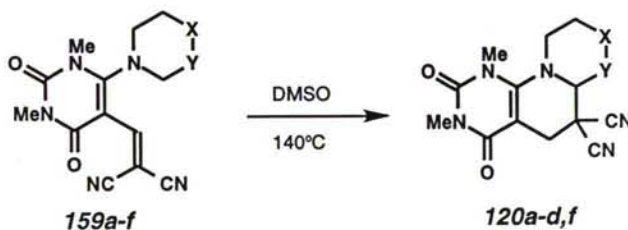
5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-[1,3]tiatzolidiniluracilo (**159d**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'21 g de **159d** (43%) como un sólido amarillo de pf. 163-165 °C (MeOH). RMN de ¹H: 3'21 (2H, t, *J* = 6'3 Hz, SCH₂); 3'37 (3H, s, 3-NCH₃); 3'49 (3H, s, 1-NCH₃); 3'72 (2H, t, *J* = 6'3 Hz, NCH₂); 4'50 (2H, s, SCH₂N); 7'50 (1H, s, CH=C). RMN de ¹³C: 28'7 (3-NCH₃); 31'3 (NCH₂CH₂S); 35'7 (1-NCH₃); 54'2 (NCH₂CH₂S); 54'4 (NCH₂S); 82'4 (C(CN)₂); 97'6 (C=C); 113'0, 114'9 (CN); 151'0 (C-1,3); 152'1 (CH=C); 157'9 (NCN); 159'1 (C-1,3). MS (m/z, %): 303 (M⁺, 20); 240 (10); 238 (17); 216 (16); 158 (24); 153 (17); 131 (27); 104 (25); 88 (42); 81 (66); 60 (82); 58 (88); 56 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2950, 2880 (CH); 2230 (CN); 1750, 1660 (CO); 1570, 1500 (CC). Anal. Calc. C₁₃H₁₃N₅O₂S: C, 51'48; H, 4'32; N, 23'09. Enc.: C, 51'67; H, 4'24; N, 23'38.

5-(2,2-dicianovinil)-6-(*N*-4-fenilpiperazinil)-1,3-dimetiluracilo (**159e**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'45 g de **159e** (75%) como un sólido amarillo de pf. 247-249 °C (CH₂Cl₂/MeOH). RMN de ¹H: 3'24-3'38 (4H, m, PhNCH₂); 3'39 (3H, s, 3-NCH₃); 3'51 (3H, s, 1-NCH₃); 3'54-3'59 (4H, m, NCH₂); 6'96-7'04 (3H, m, Ph); 7'30-7'38 (2H, m, Ph); 7'44 (1H, s, CH=C). RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 28'1 (3-NCH₃); 36'5 (1-NCH₃); 48'6 (PhNCH₂); 51'1 (NCH₂); 77'5 (C(CN)₂); 95'9 (C=C); 114'1, 116'3 (CN); 115'9, 119'5, 129'0, 150'6 (Ph); 151'4 (2-CO); 154'2 (CH=C); 159'1 (NCN); 161'7 (4-CO). MS (m/z, %): 377 (M⁺+1, 13); 376 (M⁺, 53); 311 (18); 206 (21); 132 (42); 120 (84); 105

(72); 104 (100); 91 (37); 77 (95); 67 (42). IR (KBr, cm^{-1}): 2980, 2940 (CH); 2220 (CN); 1710, 1650 (CO); 1600, 1590, 1550 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$: C, 63'82; H, 5'36; N, 22'33. Enc.: C, 63'53; H, 5'45; N, 22'14.

5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-morfolinuracilo (**159f**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'44 g de **159f** (92%) como un sólido amarillo de pf. 228-230 °C (MeOH). RMN de ^1H : 3'35-3'44 (4H, m, NCH_2); 3'37 (3H, s, 3- NCH_3); 3'48 (3H, s, 1- NCH_3); 3'85-3'89 (4H, m, OCH_2); 7'41 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 28'1 (3- NCH_3); 36'3 (1- NCH_3); 51'5 (NCH_2); 66'1 (OCH_2); 77'7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 95'7 ($\text{CC}=\text{C}$); 114'1, 116'3 (CN); 151'4 (C-1,3); 154'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 159'1 (NCN); 161'6 (C-1,3). MS (m/z , %): 302 (M^++1 , 6); 301 (M^+ , 22); 236 (39); 158 (35); 151 (85); 131 (65); 130 (33); 104 (32); 103 (54); 89 (100); 86 (32); 69 (47). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2980, 2950 (CH); 2220 (CN); 1725, 1665 (CO); 1550, 1500 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 55'81; H, 5'02; N, 23'24. Enc.: C, 55'88; H, 5'37; N, 23'08.

4.3.4. Isomerización térmica de los 6-amino-5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetiluracilos



Procedimiento general

Una disolución de **159a-f** (1'2 mmoles) en DMSO (3 mL) se calienta a 140 °C hasta la total desaparición del producto de partida en CCF. La disolución se enfría, se vierte sobre una disolución saturada de NaCl en agua y se extrae con AcOEt. Las fases orgánicas se juntan, se secan con Na_2SO_4 y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice o bien mediante cristalización.

6,8-dimetoxi-5,7-dioxo-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrol[2',1':6,1]pirido[2,3-*d*]pirimidin-4,4-dicarbonitrilo (**120a**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'23 g de **120a** (68%) como un sólido amarillo de pf. 250-252 °C (MeOH). RMN de ^1H : 2'08-2'30 (1H, m); 2'41-2'65 (3H, m); 2'93, 3'59 (2H, sist AB, $J = 16'1$ Hz, H-5); 3'36 (3H, s, 7- NCH_3); 3'44 (3H, s, 9- NCH_3); 3'48-3'59 (1H, m); 3'71-3'89 (2H, m). RMN de ^{13}C : 22'6 (C-2); 28'1 (7- NCH_3);

28'8 (C-3); 31'6 (C-4); 32'1 (C-5); 35'2 (9-NCH₃); 52'8 (C-1); 64'4 (C-3a); 85'6 (C-5a); 113'9, 114'4 (CN); 150'6 (8-CO); 152'1 (C-9a); 161'4 (6-CO). MS (m/z, %): 286 (M⁺+1, 18); 285 (M⁺, 56); 245 (22); 220 (57); 163 (23); 160 (30); 135 (63); 81 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2900 (CH); 2250 (CN); 1700, 1640 (CO); 1600, 1500 (CC). Anal. Calc. C₁₄H₁₅N₅O₂: C, 58'94; H, 5'30; N, 24'55. Enc.: C, 59'33; H, 5'62; N, 24'86.

7,9-dimetoxi-6,8-dioxo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[2',1':6,1]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**120b**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'36 g de **120b** (100%) como un sólido amarillo de pf. 188-190 °C (MeOH). RMN de ¹H: 1'56-2'09 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'11-2'17 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'27-2'37 (1H, m, Hec-2); 2'61-2'94 (1H, m, Hax-1); 2'94, 3'60 (2H, sist AB, *J* = 16'1 Hz, H-6); 3'29 (3H, s, 8-NCH₃); 3'32-3'42 (1H, m, H-4a); 3'36 (3H, s, 10-NCH₃); 3'62-3'71 (1H, s, Hec-1). RMN de ¹³C: 22'4, 23'9 (C-2, C-3); 27'8 (8-NCH₃); 27'9 (C-4); 31'0 (C-6); 35'2 (C-5); 35'9 (10-NCH₃); 51'1 (C-1); 63'2 (C-4a); 87'9 (C-6a); 112'8, 113'7 (CN); 152'5 (9-CO); 152'7 (C-10a); 161'3 (7-CO). MS (m/z, %): 300 (M⁺+1, 9); 299 (M⁺, 36); 259 (27); 234 (52); 174 (38); 149 (87); 84 (33); 82 (47); 81 (100); 80 (39); 67 (54); 56 (45); 55 (71). IR (KBr, cm⁻¹): 2950, 2860 (CH); 2220 (CN); 1700, 1640 (CO); 1610, 1500 (CC).

8,10-dimetoxi-7,9-dioxo-1,2,3,4,5,5a-hexahidroazepino[2',1':6,1]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**120c**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'18 g de **120c** (48%) como un sólido amarillo de pf. 234-236 °C (MeOH). RMN de ¹H: 1'42-2'19, 3'06-3'30 (8H, m, H-2,3,4,5); 2'67-2'82 (1H, m, Hax-1); 2'94, 3'49 (2H, sist AB, *J* = 16'8 Hz, H-7); 3'33 (3H, s, 9-NCH₃); 3'38-3'55 (1H, m, H-5a); 3'42 (3H, s, 11-NCH₃); 3'72-3'87 (1H, m, Hec-1). RMN de ¹³C: 24'4, 28'9 (C-3, C-4); 28'0 (9-NCH₃); 29'3 (C-2); 31'0 (C-5); 32'4 (C-7); 32'7 (C-6); 35'6 (11-NCH₃); 48'7 (C-1); 62'9 (C5a); 89'1 (C-7a); 113'8, 114'5 (CN); 152'3 (10-CO); 153'6 (C-11a); 161'5 (8-CO). MS (m/z, %): 314 (M⁺+1, 20); 313 (M⁺, 100); 273 (52); 248 (75); 231 (21); 217 (21); 192 (21); 188 (34); 163 (84); 149 (21); 135 (22); 96 (39); 82 (37); 81 (98); 69 (55); 67 (53). IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 2880 (CH); 2230 (CN); 1720, 1650 (CO); 1500 (CC). Anal. Calc. C₁₆H₁₉N₅O₂: C, 61'33; H, 6'11; N, 22'35. Enc.: C, 61'35; H, 6'19; N, 22'30.

6,8-dimetoxi-5,7-dioxo-1,2,3,3a,4,5-hexahidro[1,3]tiazolo[2',1':6,1]pirido[2,3-*d*]pirimidin-4,4-dicarbonitrilo (**120d**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'36 g de **120d** (100%) como un sólido amarillo de pf. 289-291 °C. RMN de ¹H (DMSO-d₆): 3'10, 3'53 (2H, sist AB, *J* = 16'1 Hz, H-6); 3'17 (3H, s, 7-NCH₃); 3'31 (3H, s, 9-NCH₃); 3'24-3'29 (2H, m, Hax-1,2); 3'84-3'95 (1H, m, Hec-2); 4'01-4'13 (1H, m, Hec-1); 5'36 (1H, s, H-3a). RMN de ¹³C (DMSO-d₆): 27'7 (7-NCH₃); 29'1 (C-2); 30'5 (C-5); 35'3 (9-NCH₃); 36'4 (C-4); 54'8 (C-1); 66'5 (C-3a); 86'4 (C-5a); 114'8, 114'9 (CN); 149'8 (8-CO); 151'6

(C-9a); 160'8 (6-CO). MS (FAB, m/z, %): 304 (MH⁺, 30); 279 (29); 237 (20); 214 (46); 197 (24); 181 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 2850 (CH); 2230 (CN); 1700, 1650 (CO); 1600 (CC). Anal. Calc. C₁₃H₁₃N₅O₂S: C, 51'48; H, 4'32; N, 23'09. Enc.: C, 51'39; H, 4'56; N, 23'40.

7,9-dimetoxi-6,8-dioxo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[2',1':6,1]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**120f**). Se sigue el procedimiento general. Se obtuvieron 0'17 g de **120f** (46%) como un sólido blanco de pf. 263-265 °C (MeOH). RMN de ¹H: 3'02-3'18 (1H, m, Hax-1); 3'23-3'28 (1H, m, Hax-2 ó 4); 3'10, 3'64 (2H, sist AB, *J* = 17'3 Hz, H-6); 3'37 (3H, s, 8-NCH₃); 3'40 (3H, s, 10-NCH₃); 3'72-3'93 (2H, m, Hec-4, Hax-2 ó 4); 4'09-4'24 (2H, m, Hec-2, H-4a); 4'44-4'52 (1H, dd, *J* = 2'5, 13'0 Hz, Hec-1). RMN de ¹³C: 28'2 (8-NCH₃); 29'2 (C-5); 32'8 (C-6); 33'7 (10-NCH₃); 46'2 (C-1); 58,0 (C-4a); 65'8 (C-2); 66'5 (C-4); 91'0 (C-6a); 114'0, 114'1 (CN); 152'0 (9-CO); 152'1 (C-10a); 161'6 (7-CO). MS (m/z, %): 301 (M⁺, 15); 236 (15); 151 (24); 131 (20); 123 (17); 105 (17); 104 (28); 103 (18); 91 (26); 82 (30); 81 (78); 70 (24); 69 (43); 66 (72); 58 (81); 56 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2940, 2850 (CH); 2230 (CN); 1700, 1650 (CO); 1550 (CC).

Universidade da Coruña

Facultade de Ciencias

Departamento de Química Fundamental e Industrial

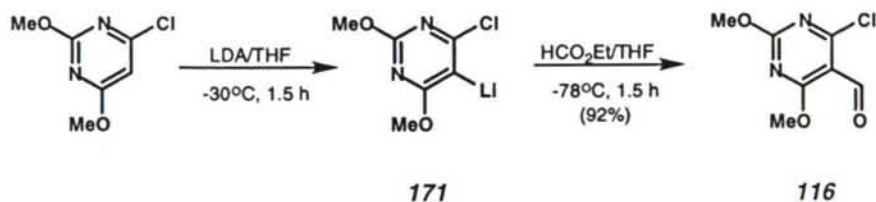
17

**Síntesis de heterociclos fusionados mediante
la isomerización térmica de piridinas y pirimidinas
con grupos amino y vinilo en disposición *orto***

Memoria que para optar al Grado de Doctora en Química por la Universidade da Coruña
presenta Isabel Muínelo Castro, en A Coruña, Junio 1999.

4.4. Preparación de pirido[2,3-*d*]pirimidinas

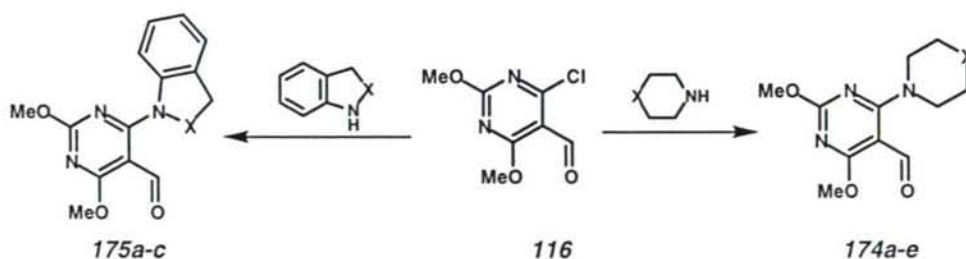
4.4.1. Preparación de la 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina (**116**)



La 4-cloro-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina **116** ha sido preparada siguiendo el método descrito por Queguiner y *col.*^{58a}

Sobre una disolución de diisopropilamina (2'16 mL, 15'5 mmoles) en THF (30 mL) a 0 °C, se añade *n*-butil-litio (2'5M en hexano, 5'5 mL, 0'014 mmoles), se agita durante 0'5 h y se enfría la mezcla hasta que esta alcance una temperatura de -30 °C. Se añade una disolución de 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina (2 g, 11'5 mmoles) en THF (10 mL) y se agita durante 1'5 h. A continuación la disolución se enfría a -78 °C y se añade una disolución de formiato de etilo (0'88 mL, 10'9 mmoles) en THF (4 mL). Tras la agitación de la mezcla durante 2 h, a -78 °C se añade una mezcla de HCl 35% (4 mL), EtOH (4 mL) y THF (16 mL). Se permite que la disolución resultante alcance la temperatura ambiente y se basifica con una disolución saturada de NaHCO₃ (29 mL) y se evapora el disolvente bajo presión reducida. El residuo se extrae con AcOEt (3x150 mL), se seca (Na₂SO₄) y se concentra a sequedad. Se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de AcOEt/hexano 1:2 como eluyente. Se obtienen 2'16 g de **116** (92%) como un sólido blanco.

4.4.2. Preparación de 4-amino-5-formil-2,6-dimetoxipirimidinas y 4-arilamino-5-formil-2,6-dimetoxipirimidinas



58a Ple, N.; Turck, A.; Fiquet, E.; Queguiner, G. *J. Heterocyclic Chem.* **1991**, 28, 283.

Procedimientos generales

Método A: Una disolución de **116** (0'5 g, 2'47 mmoles), la amina secundaria adecuada (2'72 mmoles) y Et₃N (0'52 mL, 3'7 mmoles) en THF (8 mL) se agita a temperatura ambiente hasta la desaparición del producto de partida por CCF (0'1-0'3 h), observándose la formación de un precipitado blanco. El precipitado se separa mediante filtración, se lava con THF (10 mL) y se descarta. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método B: Una disolución de **116** (0'5 g, 2'47 mmoles), la amina secundaria adecuada (2'72 mmoles) y Et₃N (0'52 mL, 3'7 mmoles) en THF (8 mL) se calienta a ebullición hasta la desaparición del producto de partida por CCF (0'5-24 h), observándose la formación de un precipitado blanco. El precipitado se separa mediante filtración, se lava con THF (10 mL) y se descarta. El filtrado se concentra a sequedad bajo presión reducida y el residuo es purificado mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

5-formil-2,6-dimetoxi-4-(1-pirrolidinil)pirimidina (**174a**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de CH₂Cl₂/AcOEt 97:3 como eluyente, se obtuvieron 0'59 g de **174a** (100%) como un aceite amarillo pálido. RMN de ¹H: 1'86-1'93 (4H, m, NCH₂CH₂); 3'48-3'50 (4H, m, NCH₂); 3'92 (3H, s, OCH₃); 3'98 (3H, s, OCH₃); 10'06 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C: 25'1 (NCH₂CH₂); 50'6 (NCH₂); 54'2, 54'5 (OCH₃); 96'2, 161'0, 164'2, 174'4 (Pi); 184'9 (CHO). MS (m/z, %): 238 (M⁺+1, 8); 237 (M⁺, 56); 222 (12); 220 (34); 209 (23); 208 (57); 181 (41); 180 (100); 168 (41); 149 (62). IR (film, cm⁻¹): 2950, 2870 (CH); 1660 (CO); 1580, 1520 (CC). Anal. Calc. C₁₁H₁₅N₃O₃: C, 55'69; H, 6'37; N, 17'71. Enc.: C, 55'60; H, 6'47; N, 17'90.

5-formil-2,6-dimetoxi-4-piperidinpirimidina (**174b**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente, se obtuvieron 0'59 g de **174b** (95%) como un sólido amarillo de pf. 62-64 °C (EtOH). RMN de ¹H: 1'64 (6H, m, NCH₂CH₂CH₂); 3'55 (4H, m, NCH₂); 3'91 (3H, s, OCH₃); 3'98 (3H, s, OCH₃); 9'92 (1H, s, CHO). RMN de ¹³C: 24'1 (NCH₂CH₂CH₂); 26'0 (NCH₂CH₂); 50'2 (NCH₂); 54'4, 54'6 (OCH₃); 96'1, 163'4, 164'9, 175'4 (Pi); 184'0 (CHO). MS (m/z, %): 251 (M⁺, 31); 234 (73); 168 (22); 86 (43); 84 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2930, 2860 (CH); 1670 (CO); 1580, 1530 (CC). Anal. Calc. C₁₂H₁₇N₃O₃: C, 57'36; H, 6'82; N, 16'72. Enc.: C, 57'28; H, 6'86; N, 16'80.

5-formil-2,6-dimetoxi-4-(1-perhidroazepinil)pirimidina (**174c**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:3 como eluyente, se obtuvieron 0'65 g de **174c** (99%) como un aceite

amarillo pálido. RMN de ^1H : 1'49-1'55 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'80-1'95 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'53-3'94 (4H, m, NCH_2); 3'95 (3H, s, OCH_3); 4'02 (3H, s, OCH_3); 10'03 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'0 (NCH_2CH_2); 51'2 (NCH_2); 54'4, 54'6 (OCH_3); 96'1, 163'7, 164'0, 175'2 (Pi); 184'8 (CHO). MS (m/z, %): 265 (M^+ , 47); 264 (M^+-1 , 15); 248 (100); 208 (19); 180 (16). IR (film, cm^{-1}): 2940, 2850 (CH); 1660 (CO); 1580, 1510 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{13}\text{H}_{19}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 58'85; H, 7'22; N, 15'84. Enc.: C, 58'77; H, 7'29; N, 15'72.

4-(*N*-4-fenilpiperazinil)-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina (**174d**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:2 como eluyente, se obtuvieron 0'81 g de **174d** (100%) como un sólido amarillo de pf. 134-136 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'28-3'33 (4H, m, CH_2NPh); 3'79-3'84 (4H, m, NCH_2); 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'04 (3H, s, OCH_3); 6'84-6'95 (3H, m, Ph); 7'24-7'32 (NPh); 10'03 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 48'9 (PhNCH_2); 49'2 (NCH_2); 54'6, 54'8 (OCH_3); 116'1, 120'0, 129'1, 150'8 (Ph); 94'5, 163'2, 165'1, 175'2 (Pi); 184'3 (CHO). MS (m/z, %): 328 (M^+ , 13); 210 (10); 209 (21); 208 (10); 196 (100); 180 (13); 145 (88); 132 (61); 105 (32); 104 (70). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2950, 2920, 2850 (CH); 1660 (CO); 1600, 1580, 1540 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{20}\text{N}_4\text{O}_3$: C, 62'18 H, 6'14; N, 17'01. Enc.: C, 62'43; H, 6'28; N, 17'31.

5-formil-2,6-dimetoxi-4-morfolinpirimidina (**174e**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:1 como eluyente, se obtuvieron 0'62 g de **174e** (100%) como un sólido amarillo de pf. 69-71 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'58-3'64 (4H, m, NCH_2); 3'72-3'78 (4H, m, OCH_2); 3'92 (3H, s, OCH_3); 3'99 (3H, s, OCH_3); 9'96 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 49'5 (NCH_2); 54'6, 54'8 (OCH_3); 66'8 (OCH_2); 96'4, 163'6, 165'1, 175'5 (Pi); 184'1 (CHO). MS (m/z, %): 254 (M^++1 , 13); 253 (M^+ , 73); 252 (M^+-1 , 16); 236 (100); 222 (36); 208 (31); 194 (35); 180 (28); 168 (37); 86 (33). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2920, 2850 (CH); 1660 (CO); 1580, 1520 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{11}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4$: C, 52'17 H, 5'97; N, 16'59. Enc.: C, 52'15; H, 6'35; N, 16'81.

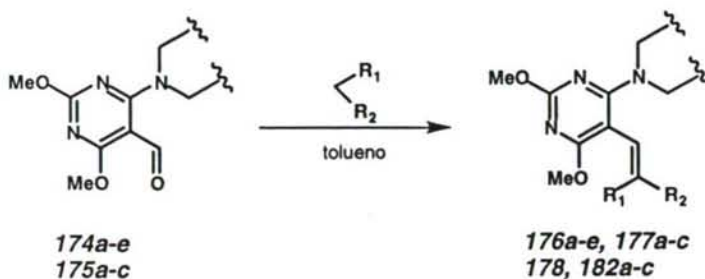
5-formil-*N*-4-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**175a**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de CH_2Cl_2 /hexano 3:1 como eluyente, se obtuvieron 0'70 g de **175a** (100%) como un sólido amarillo de pf. 154-156 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'13 (2H, t, $J = 7'9$ Hz, NCH_2CH_2); 3'94-4'03 (5H, m, NCH_2 , OCH_3); 4'07 (3H, s, OCH_3); 7'01-7'05 (1H, m, Ph); 7'17-7'26 (2H, m, Ph); 7'63-7'68 (1H, m, Ph); 10'16 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'9 (NCH_2CH_2); 54'1 (NCH_2); 54'6, 55'1 (OCH_3); 117'9, 123'7, 124'8, 126'3, 133'1, 143'0

(Ph); 97'5, 160'1, 164'9, 174'5 (Pi); 184'7 (CHO). MS (m/z, %): 286 ($M^+ + 1$, 16); 285 (M^+ , 90); 284 ($M^+ - 1$, 15); 268 (26); 256 (52); 242 (22); 140 (23); 118 (100); 117 (43). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2960, 2920, 2850 (CH); 1660 (CO); 1580, 1540, 1520 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 63'15; H, 5'30; N, 14'73. Enc.: C, 63'28; H, 5'35; N, 14'60.

5-formil-*N*-4-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**175b**). Se sigue el procedimiento general, método A. Para la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de CH_2Cl_2 /hexano 3:1 como eluyente, se obtuvieron 0'73 g de **175b** (99%) como un aceite amarillo. RMN de ^1H : 1'40 (3H, d, $J = 6'1$ Hz, NCHCH_3); 2'76 (1H, dd, $J = 4'9$, 15'4 Hz, PhCH_2); 3'40 (1H, dd, $J = 8'5$, 15'4 Hz, PhCH_2); 4'03 (3H, s, OCH_3); 4'10 (3H, s, OCH_3); 4'94-5'04 (1H, m, NCHCH_3); 6'90-7'11 (3H, m, Ph); 7'19-7'27 (1H, m, Ph); 10'05 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 19'8 (NCHCH_3); 36'5 (PhCH_2); 54'7, 55'0 (OCH_3); 60'1 (NCHCH_3); 113'9, 122'9, 125'1, 126'3, 131'6, 143'1 (Ph); 99'3, 160'1, 165'5, 173'9 (Pi); 184'2 (CHO). MS (m/z, %): 300 ($M^+ + 1$, 13); 299 (M^+ , 83); 298 ($M^+ - 1$, 17); 284 (35); 281 (20); 266 (50); 256 (30); 209 (28); 132 (100); 130 (42); 117 (46). IR (film, cm^{-1}): 2940, 2920, 2850 (CH); 1680 (CO); 1570, 1530 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 64'20; H, 5'72; N, 14'04. Enc.: C, 64'29; H, 5'80; N, 13'97.

5-formil-2,6-dimetoxi-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahidroquino-1-il)pirimidina (**175c**). Se sigue el procedimiento general, método B. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de CH_2Cl_2 /hexano 3:1 como eluyente, se obtuvieron 0'59 g de **175c** (80%) como un sólido amarillo de pf. 152-154 °C (EtOH). RMN de ^1H : 2'02 (2H, tt, $J = 6'7$, 6'4 Hz, NCH_2CH_2); 2'84 (2H, t, $J = 6'7$ Hz, CH_2Ph); 3'88 (2H, t, $J = 6'4$ Hz, NCH_2); 3'96 (3H, s, OCH_3); 4'06 (3H, s, OCH_3); 6'96-7'18 (4H, m, Ph); 9'86 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 23'8 (NCH_2CH_2); 26'5 (CH_2Ph); 48'4 (NCH_2); 54'6, 54'9 (OCH_3); 120'1, 123'9, 126'0, 129'0, 130'5, 141'6 (Ph); 98'7, 164'5, 165'4, 173'8 (Pi); 184'3 (CHO). MS (m/z, %): 300 ($M^+ + 1$, 15); 299 (M^+ , 100); 298 ($M^+ - 1$, 21); 283 (15); 282 (96); 270 (23); 132 (75); 130 (48). IR (KBr, cm^{-1}): 2920, 2850 (CH); 1670 (CO); 1570, 1530 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{16}\text{H}_{17}\text{N}_3\text{O}_3$: C, 64'20; H, 5'72; N, 14'04. Enc.: C, 64'32; H, 5'84; N, 14'10.

4.4.3. Preparación de 4-amino-5-vinil-2,6-dimetoxipirimidinas

*Obtención de 2,2-dicianovinilpirimidinas, procedimiento general*

Una disolución de **174a-e** o **175a-c** (1'3 mmoles), malononitrilo (0'17 g, 2'6 mmoles) y piperidina (0'01 mL, 0'07 mmoles) en tolueno (5 mL) se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo sólido resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-(1-pirrolidinil)pirimidina (**176a**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, se obtuvieron 0'37 g de **176a** (100%) como un sólido amarillo de pf. 143-145 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'98-2'05 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'38-3'50 (4H, m, NCH_2); 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'02 (3H, s, OCH_3); 8'03 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 25'3 (NCH_2CH_2); 50'6 (NCH_2); 54'4, 54'9 (OCH_3); 76'7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'3, 115'2 (CN); 153'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 91'1, 161'4, 164'5, 170'4 (Pi). MS (m/z , %): 286 (M^++1 , 11); 285 (M^+ , 74); 284 (M^+-1 , 17); 270 (63); 259 (25); 256 (43); 245 (43); 231 (42); 220 (47); 70 (100). IR (KBr, cm^{-1}): 2940, 2920, 2860 (CH); 2220 (CN); 1570, 1530 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 58'94; H, 5'30; N, 24'55. Enc.: C, 59'18; H, 5'38; N, 24'41.

5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-piperidinpirimidina (**176b**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 1% como eluyente, se obtuvieron 0'38 g de **176b** (99%) como un sólido amarillo de pf. 106-108 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'55-1'70 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'50-3'62 (4H, m, NCH_2); 3'94 (3H, s, OCH_3); 3'99 (3H, s, OCH_3); 7'71 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 24'1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'1 (NCH_2CH_2); 49'9 (NCH_2); 54'5, 55'1 (OCH_3); 76'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 113'1, 115'5 (CN); 153'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 91'3, 165'3, 165'7, 170'8 (Pi). MS (m/z , %): 300 (M^++1 , 9); 299 (M^+ , 37); 298 (M^+-1 , 13); 259 (100); 234 (48); 232 (42); 218 (50); 217 (41); 192 (40); 149 (86). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2940, 2850 (CH); 2220 (CN); 1560, 1520 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{15}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 60'19; H, 5'72; N, 23'40. Enc.: C, 60'05; H, 5'63; N, 23'52.

5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-(1-perhidroazepinil)pirimidina (**176c**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, se obtuvieron 0'38 g de **176c** (94%) como un sólido amarillo de pf. 89-91 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'55-1'60 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'90-2'01 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'44-3'50 (4H, m, NCH_2); 3'98 (3H, s, OCH_3); 4'02 (3H, s, OCH_3); 8'02 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 27'4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'2 (NCH_2CH_2); 51'1 (NCH_2); 54'6, 54'8 (OCH_3); 75'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'5, 115'2 (CN); 154'3 ($\text{CH}=\text{C}$); 90'3, 164'1, 164'5, 170'9 (Pi). MS (m/z, %): 314 ($\text{M}^+ + 1$, 6); 313 (M^+ , 32); 312 ($\text{M}^+ - 1$, 6); 274 (14); 273 (100); 248 (44); 245 (30). IR (KBr, cm^{-1}): 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1580, 1530 (CC). Anal. Cal. $\text{C}_{16}\text{H}_{19}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 61'33; H, 6'11; N, 22'35. Enc.: C, 61'46; H, 6'03; N, 22'27.

5-(2,2-dicianovinil)-4-(*N*-4-fenilpiperazinil)-2,6-dimetoxipirimidina (**176d**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, se obtuvieron 0'39 g de **176d** (80%) como un sólido amarillo de pf. 126-128 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'27-3'32 (4H, m, PhNCH_2); 3'76-3'81 (4H, m, NCH_2); 4'00 (3H, s, OCH_3); 4'06 (3H, s, OCH_3); 6'89-6'94 (3H, m, Ph); 7'25-7'30 (2H, m, Ph); 7'80 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 48'6 (CH_2NPh); 49'0 (NCH_2); 54'6, 55'2 (OCH_3); 78'7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'7, 115'0 (CN); 153'1 ($\text{CH}=\text{C}$); 116'3, 120'4, 129'2, 150'4 (Ph); 91'6, 165'3, 165'8, 170'7 (Pi). MS (m/z, %): 376 (M^+ , 9); 244 (34); 145 (33); 132 (100); 105 (33); 104 (84). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1580, 1520, 1460 (CC).

5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-morfolinpirimidina (**176e**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:2 como eluyente, se obtuvieron 0'36 g de **176e** (93%) como un sólido amarillo de pf. 148-150 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'60-3'64 (4H, m, NCH_2); 3'72-3'75 (4H, m, OCH_2); 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'03 (3H, s, OCH_3); 7'75 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 49'0 (NCH_2); 54'7, 55'2 (OCH_3); 66'5 (OCH_2); 78'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'7, 114'9 (CN); 153'0 ($\text{CH}=\text{C}$); 91'5, 165'4, 165'8, 170'7 (Pi). MS (m/z, %): 301 (M^+ , 50); 244 (83); 236 (92); 233 (43); 217 (59); 208 (73); 206 (39); 192 (71); 179 (48); 171 (44); 158 (34); 149 (65). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1570, 1530, 1480 (CC). Anal. Cal. $\text{C}_{14}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_3$: C, 55'81; H, 5'02; N, 23'24. Enc.: C, 55'93; H, 5'36; N, 23'06.

5-(2,2-dicianovinil)-*N*-4-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**177a**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de CH_2Cl_2 /hexano 3:1 como eluyente, se obtuvieron 0'43 g de **177a** (100%) como un sólido amarillo de pf. 184-186 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'20 (2H, t, $J = 7'8$ Hz, NCH_2CH_2); 4'01 (3H, s, OCH_3); 4'09 (3H, s, OCH_3); 4'18 (2H, t, $J = 7'8$ Hz, NCH_2); 6'77-6'80 (1H, m, Ph); 6'98-7'06 (1H, m, Ph); 7'10-7'18 (1H, m, Ph); 7'25-7'29 (1H, m, Ph);

7'93 (1H, s, CH=C). RMN de ^{13}C : 28'8 (NCH_2CH_2); 53'6 (NCH_2); 54'8, 55'3 (OCH_3); 79'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8, 114'6 (CN); 114'6, 123'9, 125'3, 126'1, 134'1, 140'9 (Ph); 152'5 ($\text{CH}=\text{C}$); 92'7, 159'6, 165'5, 170'7 (Pi). MS (m/z, %): 334 (M^++1 , 21); 333 (M^+ , 98); 332 (M^+-1 , 40); 318 (32); 293 (25); 292 (22); 268 (46); 252 (25); 195 (33); 118 (100); 117 (70). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1570, 1530, 1500 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 64'86; H, 4'54; N, 21'01. Enc.: C, 64'95; H, 4'63; N, 20'90.

5-(2,2-dicianovinil)-N-4-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**177b**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, se obtuvieron 0'45 g de **177b** (100%) como un sólido amarillo de pf. 128-130 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'50 (3H, d, $J = 6'2$ Hz, NCHCH_3); 2'74 (1H, dd, $J = 3'4$, 15'2 Hz, PhCH_2); 3'50 (1H, dd, $J = 8'1$, 15'2 Hz, PhCH_2); 4'04 (3H, s, OCH_3); 4'09 (3H, s, OCH_3); 4'91-4'99 (1H, m, NCHCH_3); 6'42-6'46 (1H, m, Ph); 7'01-7'16 (2H, m, Ph); 7'25-7'29 (1H, m, Ph); 7'79 (1H, s, CH=C). RMN de ^{13}C : 19'7 (NCHCH_3); 37'2 (PhCH_2); 54'7, 55'2 (OCH_3); 62'0 (NCHCH_3); 80'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'9, 114'5 (CN); 113'8, 123'8, 125'8, 125'9, 133'6, 139'9 (Ph); 152'3 ($\text{CH}=\text{C}$); 92'9, 159'0, 165'6, 170'8 (Pi). MS (m/z, %): 348 (M^++1 , 13); 347 (M^+ , 69); 346 (M^+-1 , 6); 333 (12); 332 (70); 307 (28); 282 (28); 266 (29); 132(45); 130 (32); 117 (40); 84 (100). IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 2860 (CH); 2220 (CN); 1570, 1530 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 65'70; H, 4'93; N, 20'16. Enc.: C, 65'63; H, 4'85; N, 20'27.

5-(2,2-dicianovinil)-N-4-(1,2,3,4-tetrahidroquino-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**177c**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó CH_2Cl_2 como eluyente, se obtuvieron 0'41 g de **177c** (90%) como un sólido amarillo de pf. 157-159 °C (EtOH). RMN de ^1H : 2'05 (2H, q, $J = 6'5$ Hz, NCH_2CH_2); 2'86 (2H, t, $J = 6'5$ Hz, CH_2Ph); 3'97 (2H, t, $J = 6'5$ Hz, NCH_2); 4'02 (3H, s, OCH_3); 4'05 (3H, s, OCH_3); 6'76-6'80 (1H, m, Ph); 7'00-7'23 (4H, m, CH=C, Ph). RMN de ^{13}C : 23'9 (NCH_2CH_2); 26'6 (CH_2Ph); 47'2 (NCH_2); 54'4, 55'1 (OCH_3); 82'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'3, 113'7 (CN); 120'3, 124'5, 126'5, 129'6, 132'1, 139'9 (Ph); 154'1 ($\text{CH}=\text{C}$); 92'4, 163'7, 165'8, 169'9 (Pi). MS (m/z, %): 348 (M^++1 , 10); 347 (M^+ , 43); 346 (M^+-1 , 14); 307 (43); 282 (59); 132 (51); 130 (100); 117 (48); 115 (58); 103 (45). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1570, 1540 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 65'70; H, 4'93; N, 20'16. Enc.: C, 65'59; H, 4'72; N, 20'30.

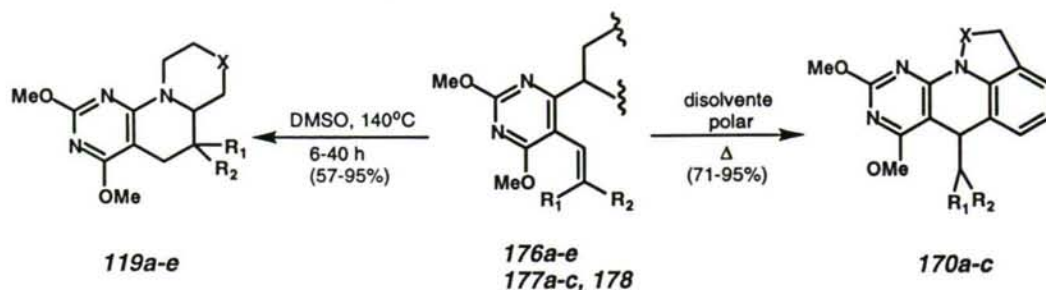
5-(2-ciano-2-etoxycarbonilvinil)-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahydroquino-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**178**). Una disolución de **175c** (0'39 g, 1'3 mmoles), cianoacetato de etilo (0'18 g, 1'6 mmoles) y piperidina (0'01 mL, 0'07 mmoles) en tolueno (5 mL) se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. Se añaden 2 mL de una disolución saturada de NH₄Cl. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando CH₂Cl₂ como eluyente. Se obtuvieron 0'51 g de **178** (100%) como un sólido amarillo de pf. 67-69 °C (EtOH). RMN de ¹H: 1'21 (3H, t, *J* = 6'8 Hz, CH₃); 2'00 (2H, q, *J* = 6'3 Hz, NCH₂CH₂); 2'82 (2H, t, *J* = 6'3 Hz, CH₂Ph); 3'93 (2H, t, *J* = 6'3 Hz, NCH₂); 3'96 (3H, s, OCH₃); 3'99 (3H, s, OCH₃); 4'10 (2H, c, *J* = 6'8, 14'1 Hz, OCH₂); 6'71-7'08 (4H, m, Ph); 7'69 (1H, s, CH=C). RMN de ¹³C: 13'9 (CH₃); 23'8 (NCH₂CH₂); 26'5 (CH₂Ph); 47'0 (NCH₂); 54'0, 54'7 (OCH₃); 61'7 (OCH₂); 104'5 (CH=C); 114'7 (CN); 120'5, 123'3, 126'0, 129'0, 131'7, 140'2 (Ph); 149'3 (CH=C); 161'7 (C=O); 92'5, 163'6, 165'2, 169'8 (Pi). MS (*m/z*, %): 395 (M⁺+1, 3); 394 (M⁺, 11); 393 (M⁺-1, 33); 321 (17); 283 (19); 282 (100); 130 (25). IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1730 (COO); 1600, 1570, 1540 (CC).

5-(2-etoxycarbonilvinil)-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahydroquino-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**182a**). Se añade una disolución de **175c** (0'39 g, 1'3 mmoles) en THF (4 mL), gota a gota, sobre una disolución de NaH (62'4 mg, 2'6 mmoles) y bisfosfonato de tetraetilo (0'32 mL, 1'3 mmoles) en THF (4 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de AcOEt/hexano 1:5 como eluyente. Se obtuvieron 0'42 g de **182a** (87%) como un sólido amarillo. RMN de ¹H: 1'20 (3H, t, *J* = 7'1 Hz, CH₃); 2'04 (2H, c, *J* = 6'7, 6'2 Hz, NCH₂CH₂); 2'86 (2H, t, *J* = 6'7 Hz, CH₂Ph); 3'81 (2H, t, *J* = 6'2 Hz, NCH₂); 3'93 (3H, s, OCH₃); 4'05 (3H, s, OCH₃); 4'10 (2H, c, *J* = 7'1 Hz, OCH₂); 6'37 (1H, d, *J* = 16 Hz, CH=CHCO₂Et); 6'72-7'12 (4H, m, Ph); 7'31 (1H, d, *J* = 16 Hz, CH=CHCO₂Et). RMN de ¹³C: 14'2 (CH₃); 23'6 (NCH₂CH₂); 26'9 (CH₂Ph); 48'8 (NCH₂); 54'4, 54'9 (OCH₃); 59'9 (OCH₂); 118'4 (CH=CHCO₂Et); 120'1, 122'3, 126'0, 128'3, 129'1, 141'6 (Ph); 136'0 (CH=CHCO₂Et); 97'8, 163'9, 165'7, 170'9 (Pi); 167'7 (C=O). MS (*m/z*, %): 370 (M⁺+1, 8); 369 (M⁺, 33); 368 (M⁺-1, 19); 296 (91); 282 (100); 280 (23); 130 (29). IR (KBr, cm⁻¹): 2990, 2960 (CH); 1710 (CO); 1630, 1570, 1550 (CC).

5-(2-dietoxifosforilvinil)-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahydroquino-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**182b**). Se añade una disolución de **175c** (0'39 g, 1'3 mmoles) en THF (4 mL), gota a gota, sobre una disolución de NaH (62'4 mg, 2'6 mmoles) y fosfonoacetato de trietilo (0'26 mL, 1'3 mmoles) en THF (4 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando AcOEt como eluyente. Se obtuvieron 0'56 g de **182b** (100%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H : 1'21 (6H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 2'05 (2H, c, $J = 6'7$, 6'4 Hz, NCH_2CH_2); 2'88 (2H, t, $J = 6'7$ Hz, CH_2Ph); 3'65-3'93 (6H, m, OCH_2 , NCH_2); 3'95 (3H, s, OCH_3); 4'04 (3H, s, OCH_3); 6'22 (1H, dd, $J = 17'7$, 21'2 Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$); 6'65-6'71 (1H, m, Ph); 6'81-7'13 (3H, m, Ph); 7'02 (1H, dd, $J = 17'7$, 25'0 Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$). RMN de ^{13}C : 16'2, 16'3 (CH_3); 23'5 (NCH_2CH_2); 26'8 (CH_2Ph); 48'1 (NCH_2); 54'4, 54'7 (OCH_3); 61'3, 61'5 (OCH_2); 113'6 (d, $J = 188'0$ Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$); 139'3 (d, $J = 8'2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$); 119'0, 122'0, 126'1, 128'0, 129'2, 141'9 (Ph); 98'5 (d, $J = 24'0$ Hz), 163'9, 165'0, 170'7 (Pi). MS (m/z , %): 127(38), 111 (32), 99 (56), 97 (42); 71 (68); 57 (100). IR (KBr, cm^{-1}): 2990, 2950, 2910 (CH); 1620, 1570, 1545 (CC); 1250, 1220 (P=O); 1050. 1030. 960 (P-O). Anal. Calc. $\text{C}_{21}\text{H}_{28}\text{N}_3\text{O}_5\text{P}$: C, 58'19; H, 6'51; N, 9'69. Enc.: C, 58'30; H, 6'22; N, 9'86.

5-(2-cianovinil)-*N*-4-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**182c**). Se añade una disolución de **175a** (0'37 g, 1'3 mmoles), gota a gota, sobre una disolución de NaH (62'4 mg, 2'6 mmoles) y dietoxifosforilacetónitrilo (0'17 mL, 1'3 mmoles) en THF (4 mL) y la mezcla resultante se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. Se añaden 2 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, utilizando una mezcla de CH_2Cl_2 /hexano 4:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'30 g de **182c** (75%) como un sólido amarillo. RMN de ^1H : 3'13 (2H, t, $J = 8'0$ Hz, NCH_2CH_2); 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'10 (3H, s, OCH_3); 4'15 (2H, t, $J = 8'0$ Hz, NCH_2); 5'97 (1H, d, $J = 16'6$ Hz, $\text{CH}(\text{CN})$); 6'78-6'82 (1H, m, Ph); 6'89-6'97 (1H, m, Ph); 7'06-7'27 (2H, m, Ph); 7'15 (1H, s, $\text{CH}=\text{CH}(\text{CN})$). RMN de ^{13}C : 28'3 (NCH_2CH_2); 53'4 (NCH_2); 54'6, 54'9 (OCH_3); 95'4 ($\text{C}-\text{CN}$); 119'5 (CN); 112'7, 122'3, 125'1, 126'6, 132'3, 144'3 (Ph); 141'6 ($\text{CH}=\text{CHCN}$); 96'0, 162'3, 164'1, 170'7 (Pi). MS (m/z , %): 309 (M^++1 , 33); 308 (M^+ , 100); 307 (M^+-1 , 48); 293 (45); 268 (40); 252 (23); 118 (74); 117 (33). IR (KBr, cm^{-1}): 3000, 2960, 2900 (CH); 2220 (CN); 1600, 1575, 1540 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{N}_4\text{O}_2$: C, 66'22; H, 5'23; N, 18'17. Enc.: C, 66'15; H, 5'04; N, 18'39.

4.4.4. Preparación de compuestos heterocíclicos que contienen el sistema pirido[2,3-*d*]pirimidina



Procedimientos generales para la isomerización térmica de 4-amino-5-vinil-2,6-dimetoxipirimidinas

Método A: Una disolución de **176a-e** (1 mmol) en DMSO (3 mL) se calienta a 140 °C hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. La disolución se deja enfriar, se vierte sobre una disolución acuosa saturada de NaCl y se extrae con AcOEt (2x25 mL). Las fases orgánicas se juntan, se secan con Na₂SO₄ y el disolvente se evapora bajo presión reducida. El residuo obtenido se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

Método B: Una disolución de **177a-c** o **178** (1 mmol) en EtOH (10 mL) se calienta a ebullición hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. La disolución se deja enfriar y se concentra el disolvente bajo presión reducida y el sólido resultante se recrystaliza en EtOH.

6,8-dimetoxi-1,2,3,3a-tetrahidropirrol[1,2-*e*]pirido[2,3-*d*]pirimidin-4,4(5*H*)-dicarbonitrilo (**119a**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 0'17 g de **119a** (57%) como un sólido amarillo de pf. 116-118 °C (EtOH). RMN de ¹H: 1'99-2'29 (4H, m, H-2,3); 2'52-2'60 (1H, m, Hax-1); 3'00, 3'63 (2H, sist. AB, *J* = 16'0 Hz, H-5); 3'56-3'66 (1H, m, H-3a); 3'69-3'93 (1H, m, Hec-1); 3'94 (3H, s, OCH₃); 3'96 (3H, s, OCH₃). RMN de ¹³C: 22'7 (C-2); 30'1 (C-3); 31'4 (C-5); 33'4 (C-4); 46'9 (C-1); 53'9, 54'4 (OCH₃); 62'1 (C-3a); 82'9 (C-5a); 112'5, 114'3 (CN); 158'7, 164'9 (C-6, C-9a); 167'7 (C-8). MS (*m/z*, %): 286 (*M*⁺+1, 23); 285 (*M*⁺, 100); 284 (*M*⁺-1, 43); 270 (41); 259 (25); 257 (48); 256 (54); 245 (29); 231 (29); 220 (42); 217 (34); 192 (33); 180 (40); 162 (26); 149 (30). IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2880 (CH); 2230 (CN); 1600, 1570, 1520 (CC). Anal. Calc. C₁₄H₁₅N₅O₂: C, 58'94; H, 5'30; N, 24'55. Enc.: C, 59'09; H, 5'28; N, 24'43.

7,9-dimetoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirido[1,2-*e*]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**119b**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 0'22 g de **119b** (74%) como un sólido amarillo de pf. 134-136 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'42-1'90 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 1'90-2'04 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'22-2'29 (1H, m, Hec-2); 2'64-2'78 (1H, m, Hax-1); 3'14, 3'37 (2H, sist. AB, $J = 16'1$ Hz, H-6); 3'55 (1H, dd, $J = 2'9$, 11'1 Hz, H-4a); 3'90 (3H, s, OCH₃); 3'93 (3H, s, OCH₃); 4'86-4'95 (1H, m, Hec-1). RMN de ^{13}C : 23'1, 24'1 (C-2, C-3); 28'6 (C-4); 29'0 (C-6); 35'7 (C-5); 45'4 (C-1); 54'1, 54'5 (OCH₃); 58'8 (C-4a); 84'2 (C-6a); 113'4, 114'4 (CN); 160'5, 163'9 (C-7, C-10a); 168'5 (C-9). MS (m/z , %): 300 ($M^+ + 1$, 19); 299 (M^+ , 98); 298 ($M^+ - 1$, 37); 284 (29); 259 (27); 245 (75); 231 (87); 219 (41); 217 (100); 180 (64). IR (KBr, cm^{-1}): 2950, 2880 (CH); 2230 (CN); 1600, 1560, 1520 (CC). Anal. Calc. C₁₅H₁₇N₅O₂: C, 60'19; H, 5'72; N, 23'40. Enc.: C, 60'15; H, 5'68; N, 23'42.

8,10-dimetoxi-1,2,3,4,5,5a-hexahidroazepino[1,2-*e*]pirido[2,3-*d*]pirimidin-6,6(7*H*)-dicarbonitrilo (**119c**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 0'30 g de **119c** (95%) como un sólido amarillo de pf. 114-116 °C (EtOH). RMN de ^1H : 1'19-2'23 (8H, m, H-2,3,4,5); 3'04-3'19 (1H, m, Hax-1); 3'03, 3'40 (2H, sist. AB, $J = 16'5$ Hz, H-7); 3'91 (3H, s, OCH₃); 3'94 (3H, s, OCH₃); 3'91-4'01 (1H, m, H-5a); 4'57-4'70 (1H, m, Hec-1). RMN de ^{13}C : 25'3, 25'9 (C-3, C-4); 26'7 (C-2); 27'4 (C-5); 30'3 (C-7); 32'6 (C-6); 47'3 (C-1); 53'8, 54'2 (OCH₃); 61'0 (C-5a); 82'0 (C-7a); 114'1, 114'2 (CN); 158'2, 163'8 (C-8, C-11a); 168'0 (C-10). MS (m/z , %): 314 ($M^+ + 1$, 9); 313 (M^+ , 49); 312 ($M^+ - 1$, 12); 298 (18); 273 (29); 248 (44); 245 (52); 231 (38); 218 (30); 217 (46); 180 (100); 111 (63). IR (KBr, cm^{-1}): 2930, 2860 (CH); 2240 (CN); 1600, 1580 (CC). Anal. Calc. C₁₆H₁₉N₅O₂: C, 61'33; H, 6'11; N, 22'35. Enc.: C, 61'26; H, 6'14; N, 22'38.

7,9-dimetoxi-*N*-3-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**119d**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó CH₂Cl₂ como eluyente, se obtuvieron 0'08 g de **119d** (20%) como un sólido amarillo de pf. 174-176 °C (MeOH). RMN de ^1H : 2'94-3'26 (3H, m, Hax-1,2,4); 3'15, 3'58 (2H, sist. AB, $J = 16'1$ Hz, H-6); 3'65-3'73 (1H, m, Hec-2 ó 4); 3'77-3'84 (1H, dd, $J = 10'8$, 3'4 Hz, H-4a); 3'96 (3H, s, OCH₃); 3'97 (3H, s, OCH₃); 4'09-4'18 (1H, m, Hec-2 ó 4); 4'75-4'84 (1H, m, Hec-1); 6'99-7'04 (3H, m, Ph); 7'30-7'39 (2H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 30'2 (C-6); 33'7 (C-5); 43'6, 49'1 (C-2, C-4); 52'1 (C-1); 54'3, 54'6 (OCH₃); 56'9 (C-4a); 84'6 (C-6a); 112'7, 113'7 (CN); 117'3, 121'6, 129'5, 149'9 (Ph); 160'5, 164'0 (C-7, C-10a); 168'6 (C-9). MS (m/z , %): 376 (M^+ , 10); 257 (26); 244 (30); 133 (26); 132 (100); 105 (20); 104 (26). MS (FAB, m/z , %): 377 (MH^+ , 100); 375 (80); 325 (43); 282

(71); 207 (75). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2930, 2860 (CH); 2230 (CN); 1600, 1590, 1575 (CC). Anal. Cal. $\text{C}_{20}\text{H}_{20}\text{N}_6\text{O}_2$: C, 63'82; H, 5'36; N, 22'33. Enc.: C, 63'62; H, 5'48; N, 22'57.

7,9-dimetoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[4,3-*a*]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**119e**). Se sigue el procedimiento general, método A. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de AcOEt/hexano 1:4 como eluyente, se obtuvieron 15 mg de **119e** (5%) como un aceite marrón. RMN de ^1H : 2'97-3'31 (1H, m, Hax-1); 3'56 (2H, sist AB, $J = 16'2$ Hz, H-6); 3'62-3'84 (3H, m, Hax-2, H-4); 3'92-4'06 (1H, m, Hec-2); 3'94 (3H, s, OCH_3); 4'05 (3H, s, OCH_3); 4'38-4'43 (1H, m, H-4a); 4'55-4'62 (1H, m, Hec-1).

6-(1,1-dicianometil)-7,9-dimetoxi-2,6-dihidro-1*H*-indolo[1,8,7-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**170a**). Se sigue el procedimiento general, método B. Se obtuvieron 0'26 g de **170a** (78%) como unos cristales amarillos de pf. 188-190 °C (EtOH). RMN de ^1H : 3'16-3'50 (2H, m, H-2); 3'92-4'56 (2H, m, H-1); 3'99 (3H, s, OCH_3); 4'04 (3H, s, OCH_3); 4'08 (1H, d, $J = 4'1$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4'98 (1H, d, $J = 4'1$ Hz H-6); 7'01-7'09 (1H, m, Ph); 7'22-7'33 (1H, m, Ph); 7'38-7'46 (1H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 28'2 (C-2); 30'0 ($\underline{\text{CH}}(\text{CN})_2$); 38'1 (C-6); 46'6 (C-1); 54'3, 54'7 (OCH_3); 86'4 (C-6a); 111'5, 112'3 (CN); 113'2 (C-5a); 123'8, 125'5, 126'2, 130'1, 142'2 (Ph); 158'6, 164'8 (C-7, C-10a); 167'8 (C-9). MS (m/z , %): 333 (M^+ , 2); 332 (M^+-1 , 3); 329 (13); 284 (30); 269 (20); 268 ($\text{M}^+-\text{CH}(\text{CN})_2$, 100); 266 (13); 254 (27). IR (KBr, cm^{-1}): 2960, 2920, 2850 (CH); 2220 (CN); 1610, 1590, 1550, 1500 (CC). Anal. Calc. $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{N}_5\text{O}_2$: C, 64'86; H, 4'54; N, 21'01. Enc.: C, 64'93; H, 4'60; N, 21'12.

6-(1,1-dicianometil)-1-metil-7,9-dimetoxi-2,6-dihidro-1*H*-indolo[1,8,7-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**170b**). Se sigue el procedimiento general, método B. Se obtuvieron 0'31 g de **170b** (88%) como unos cristales amarillos mezcla de dos isómeros en una proporción 4:1.

Minoritario. RMN de ^1H : 1'50 (3H, d, $J = 6'3$ Hz, CH_3); 2'77-2'84 (1H, m, Hax-2); 3'43-3'56 (1H, m, Hec-2); 3'92-4'08 (6H, m, OCH_3); 4'18 (1H, d, $J = 3'4$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4'69-4'89 (1H, m, H-1); 5'02 (1H, d, $J = 3'4$ Hz, H-6); 7'02-7'48 (3H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 19'0 (C-1); 30'2 ($\underline{\text{CH}}(\text{CN})_2$); 36'8 (C-2); 37'9 (C-6); 54'1, 54'5 (OCH_3); 55'9 (CH_3); 86'8 (C-6a); 111'5, 112'5 (CN); 113'2 (C-5a); 123'5, 125'4, 125'8, 128'7, 140'5 (Ph); 157'4, 164'2 (C-7, C-10a); 167'8 (C-9).

Mayoritario. RMN de ^1H : 1'60 (3H, d, $J = 6'3$ Hz, CH_3); 2'93 (1H, dd, $J = 5'4$, 16'6 Hz, Hax-2); 3'43-3'56 (1H, m, Hec-2); 3'99 (3H, s, OCH_3); 4'03 (3H, s, OCH_3); 3'92-4'08 (1H, m, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4'69-4'89 (1H, m, H-1); 4'95 (1H, d, $J = 3'9$ Hz, H-6); 7'02-7'48 (3H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 20'7 (C-1); 29'9 ($\underline{\text{CH}}(\text{CN})_2$); 36'8 (C-2); 37'9 (C-6); 54'1, 54'5 (OCH_3);

55'2 (CH₃); 86'2 (C-6a); 111'5, 112'2 (CN); 113'0 (C-5a); 123'6, 125'4, 126'0, 128'7, 141'5 (Ph); 157'9, 164'5 (C-7, C-10a); 167'7 (C-9).

MS (m/z, %): 297 (2); 296 (6); 283 (20); 282 (M⁺-CH(CN)₂, 100); 268 (5); 141 (9). MS (FAB, m/z, %): 282 (MH⁺, 100). IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2920, 2860 (CH); 2230; 2210 (CN); 1620, 1600, 1570 (CC). Anal. Calc. C₁₉H₁₇N₅O₂: C, 65'70; H, 4'93; N, 20'16. Enc.: C, 65'59; H, 4'97; N, 20'18.

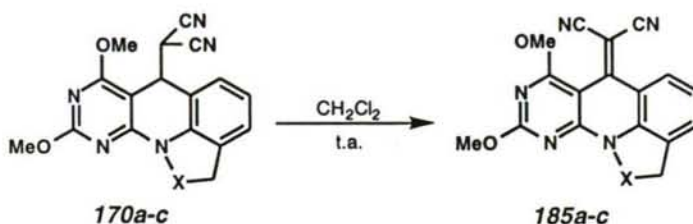
7-(1,1-dicianometil)-8,10-dimetoxi-1,2,3,7-tetrahydroquino[1,9,8-*ef*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**170c**). Se sigue el procedimiento general, método B. Se obtuvieron 0'25 g de **170c** (73%) como unos cristales amarillos de pf. 204-206 °C (EtOH). RMN de ¹H: 2'00-2'16 (2H, m, H-3); 2'83-2'92 (2H, m, H-2); 3'83 (1H, d, *J* = 4'7 Hz, HC(CN)₂); 3'86-3'99 (1H, m, Hax-1); 4'00 (3H, s, OCH₃); 4'05 (3H, s, OCH₃); 4'13-4'19 (1H, m, Hec-1); 4'88 (1H, d, *J* = 4'7 Hz H-7); 7'00-7'08 (1H, m, Ph); 7'16-7'19 (1H, m, Ph); 7'30-7'34 (1H, m, Ph). RMN de ¹³C: 20'8 (C-2); 27'7 (C-3); 30'3 (CH(CN)₂); 38'0 (C-7); 43'5 (C-1); 54'3, 54'7 (OCH₃); 86'0 (C-7a); 111'6, 112'0 (CN); 116'9 (C-6a); 122'4, 125'8, 127'5, 130'1, 136'2 (Ph); 158'5, 164'2 (C-8, C-11a); 168'1 (C-10). MS (m/z, %): 346 (M⁺-1, 6); 345 (30); 283 (21); 282 (M⁺-CH(CN)₂, 100); 254 (18). MS (FAB, m/z, %): 282 (MH⁺, 100). IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2930, 2850 (CH); 2220 (CN); 1580, 1550 (CC). Anal. Calc. C₁₉H₁₇N₅O₂: C, 65'70; H, 4'93; N, 20'16. Enc.: C, 65'69; H, 4'82; N, 20'14.

7-(1-ciano-1-etoxicarbonil)-8,10-dimetoxi-1,2,3,7-tetrahydroquino[1,9,8-*ef*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**184**). Se sigue el procedimiento general, método B. Se obtienen 0'39 g de **184** (100%) como unos cristales amarillos, mezcla de dos isómeros.

Minoritario. RMN de ¹H: 1'14-1'21 (3H, t, *J* = 7'3 Hz, CH₃); 1'93-2'18 (2H, m, H-3); 2'72-2'94 (2H, m, H-2); 3'57 (1H, d, *J* = 4'4 Hz, HC(CN)₂); 3'72-3'95 (1H, m, Hax-1); 3'97 (3H, s, OCH₃); 3'99 (3H, s, OCH₃); 4'06-4'27 (3H, m, Hec-1, OCH₂); 4'95 (1H, d, *J* = 4'4 Hz, H-7); 6'85-7'21 (3H, m, Ph). RMN de ¹³C: 13'9 (CH₃); 21'0 (C-2); 27'6 (C-3); 37'5 (CH(CN)(CO₂Et)); 43'4 (C-1); 45'9 (C-7); 54'1 (OCH₃); 62'4 (OCH₂); 87'5 (C-7a); 115'5 (CN); 119'6 (C-6a); 122'2, 125'3, 126'7, 129'1, 136'2 (Ph); 163'8, 164'5 (C-8, C-11a); 168'2 (C-10).

Mayoritario. RMN de ¹H: 1'23-1'30 (3H, t, *J* = 7'3 Hz, CH₃); 1'93-2'18 (2H, m, H-3); 2'72-2'94 (2H, m, H-2); 3'70 (1H, d, *J* = 4'4 Hz, HC(CN)₂); 3'98 (3H, s, OCH₃); 4'03 (3H, s, OCH₃); 3'72-3'95 (1H, m, Hax-1); 4'06-4'27 (3H, m, Hec-1, OCH₂); 4'98 (1H, d, *J* = 4'4 Hz, H-7); 6'85-7'21 (3H, m, Ph). RMN de ¹³C: 13'7 (CH₃); 20'9 (C-2); 27'7 (C-3); 37'1 (CH(CN)(CO₂Et)); 43'4 (C-1); 45'7 (C-7); 54'5 (OCH₃); 62'7 (OCH₂); 88'0 (C-7a); 115'4 (CN); 118'6 (C-6a); 121'8, 125'5, 126'7, 129'3, 136'5 (Ph); 163'8, 164'6 (C-8, C-11a); 167'8 (C-10).

4.4.5. Oxidación de compuestos heterocíclicos que contienen el sistema pirido [2,3-*d*]pirimidina



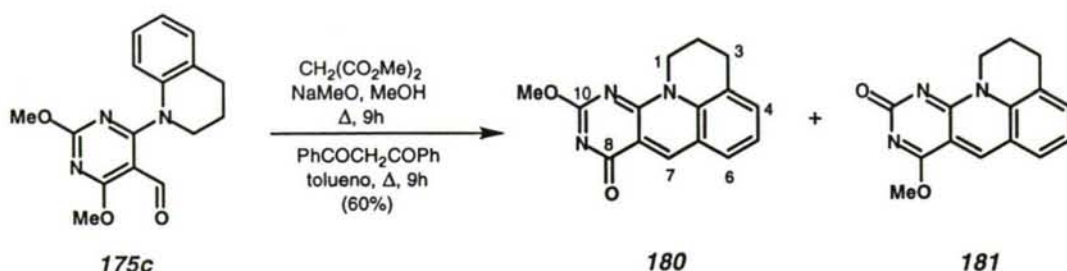
Procedimiento general

Una suspensión del compuesto **170a-c** (1 mmol) y gel de sílice (0.5 g) en diclorometano (5 mL) se agita a temperatura ambiente hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice.

6-(2,2-dicianovinil)-7,9-dimetoxi-1,2-dihidroindolo[1,8,7-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**185a**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 2% como eluyente, se obtuvieron 0.3 g de **185a** (91%). RMN de ¹H: 3'47-3'55 (2H, m, H-2); 4'10 (3H, s, OCH₃); 4'24 (3H, s, OCH₃); 4'48-4'57 (2H, m, H-1); 7'25-7'33 (1H, m, Ph); 7'46-7'50 (1H, m, Ph); 8'49-8'53 (1H, m, Ph). RMN de ¹³C: 27'8 (C-2); 47'5 (C-1); 54'2, 55'5 (OCH₃); 93'4 (C-6a); 116'5, 116'8, 117'3 (CN, C-5a); 123'3, 124'8, 128'1, 131'3, 140'4 (Ph); 151'5 (C-6); 154'8, 165'3 (C-7, C-10a); 169'1 (C-9). MS (m/z, %): 332 (M⁺+1, 22); 331 (M⁺, 100); 303 (23); 291 (22); 261 (35); 204 (27). IR (film, cm⁻¹): 3020, 2960 (CH); 2220 (CN); 1640, 1590, 1550, 1520, 1480 (CC). Anal. Calc. C₁₈H₁₃N₅O₂: C, 65'25; H, 3'96; N, 21'14. Enc.: C, 65'23; H, 4'08; N, 21'12.

6-(2,2-dicianovinil)-1-metil-7,9-dimetoxi-1,2-dihidroindolo[1,8,7-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**185b**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna se utilizó una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 2% como eluyente, se obtuvieron 0.34 g de **185b** (99%). RMN de ¹H: 1'69 (3H, d, *J* = 6'4 Hz, CH₃); 3'05-3'16 (1H, dd, *J* = 4'1, 16'9 Hz, Hax-2); 3'66-3'79 (1H, dd, *J* = 9'4, 16'9 Hz, Hec-2); 4'10 (3H, s, OCH₃); 4'24 (3H, s, OCH₃); 5'09-5'21 (1H, m, H-1); 7'30-7'34 (1H, m, Ph); 7'45-7'49 (1H, m, Ph); 8'48-8'53 (1H, m, Ph). RMN de ¹³C: 21'2 (C-1); 36'7 (C-2); 54'1, 55'4 (OCH₃); 57'0 (CH₃); 93'0 (C-6a); 116'5, 116'6 (CN, C-5a); 123'3, 124'9, 128'1, 130'1, 140'0 (Ph); 153'0 (C-6); 155'0, 165'0 (C-7, C-10a); 169'0 (C-9). MS (m/z, %): 346 (M⁺+1, 4); 345 (M⁺, 16); 217 (5); 204 (5); 111 (11); 97 (19); 85 (23); 72 (33); 57 (100). IR (KBr, cm⁻¹): 2960, 2880 (CH); 2220 (CN); 1610, 1550, 1550, 1520 (CC). Anal. Calc. C₁₉H₁₅N₅O₂: C, 66'08; H, 4'38; N, 20'28. Enc.: C, 66'15; H, 4'29; N, 20'33.

7-(2,2-dicianovinil)-8,10-dimetoxi-2,3-dihidro-1*H*-quino[1,8,7-*ef*]pirido[2,3-*d'*]pirimidina (**185c**). Se sigue el procedimiento general. Tras la cromatografía en columna, en la que se utilizó una mezcla de CH₂Cl₂/MeOH 2% como eluyente, se obtuvieron 0'33 g de **185c** (96%). RMN de ¹H: 2'15-2'27 (2H, m, H-3); 3'02 (2H, t, *J* = 5'9 Hz, H-2); 4'10 (3H, s, OCH₃); 4'24 (3H, s, OCH₃); 4'35 (2H, t, *J* = 5'9 Hz, H-1); 7'24-7'31 (1H, m, Ph); 7'41-7'46 (1H, m, Ph); 8'29-8'34 (1H, m, Ph). RMN de ¹³C: 20'8 (C-2); 27'7 (C-3); 45'2 (C-1); 54'2, 55'4 (OCH₃); 92'4 (C-7a); 116'0, 116'8 (CN); 119'6 (C-6a); 122'9, 124'5, 126'1, 132'6, 134'5 (Ph); 153'2 (C-7); 155'5, 165'1 (C-8, C-11a); 168'7 (C-10). MS: 346 (M⁺+1, 18); 345 (M⁺, 79); 275 (35); 218 (30); 217 (54); 164 (34); 72 (60); 70 (68). MS (FAB, m/z, %): 346 (MH⁺, 100); 345 (39); 307 (43); 282 (42); 281 (40); 221 (53); 219 (37); 207 (59). IR (film, cm⁻¹): 2950, 2880 (CH); 2230 (CN); 1600, 1570, 1530 (CC). Anal. Calc. C₁₉H₁₅N₅O₂: C, 66'08; H, 4'38; N, 20'28. Enc.: C, 66'23; H, 4'27; N, 20'12.

4.4.6. Obtención de los triazanaftalenos **180** y **181**

Método A: Una disolución de **175c** (0'3 g, 1 mmol), malonato de dimetilo (0'14 mL, 1'2 mmoles) y metóxido sódico (0'08 g, 1'5 mmoles) en MeOH (8 mL) y THF (5 mL) se calienta a ebullición durante 9 h. La mezcla se enfría, se añade AcOH (2 mL) y se concentra a sequedad bajo presión reducida. El residuo se disuelve en CH_2Cl_2 (50 mL) y se lava con agua (20 mL). La fase orgánica se seca (Na_2SO_4) y se concentra a sequedad. El residuo sólido resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'21 g de **180** (60%) y 0'11 g de **181** (30%), ambos como sólidos marrones.

Método B: Una disolución de **175c** (0'3 g, 1 mmol), dibenzoilmetano (0'27 g, 1'2 mmol) y piperidina (0'01 mL, 0'07 mmol) en tolueno (5 mL) se calienta a ebullición con destilación azeotrópica de agua hasta la completa desaparición del producto de partida por CCF. Se añaden 2 mL de una disolución saturada de NH_4Cl . El disolvente se evapora bajo presión reducida y el residuo resultante se purifica mediante cromatografía en columna sobre gel de sílice, usando una mezcla de $\text{CH}_2\text{Cl}_2/\text{MeOH}$ 19:1 como eluyente. Se obtuvieron 0'21 g de **180** (60%) y 0'11 g de **181** (30%), ambos como sólidos marrones.

10-metoxi-8-oxo-2,3-dihidro-1H-quino[1,9-a,b]1,6,8-triazanaftaleno (**180**). Pf. 278-280 °C (MeOH). RMN de ^1H : 2'24-2'36 (2H, m, H-2); 3'17 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, H-3); 4'05 (3H, s, OCH_3); 4'72 (2H, t, $J = 5'9$ Hz, H-1); 7'42-7'50 (1H, m, Ph); 7'66-7'70 (1H, dd, $J = 1'5$, 7'3 Hz, Ph); 7'80-7'84 (1H, dd, $J = 1'5$, 7'8 Hz, Ph); 9'13 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 20'4 (C-2); 27'1 (C-3); 45'8 (C-1); 55'3 (OCH_3); 116'2 (C-6a); 122'8, 124'8, 127'2, 129'5, 134'2 (Ph); 137'4 (C-7a); 143'7 (C-7); 157'6 (C-11a); 171'1, 171'5 (C-8, C-10). MS (FAB, m/z , %): 269 (MH^++1 , 38); 268 (MH^+ , 100). IR (film, cm^{-1}): 2990, 2950, 2890 (CH); 1720 (CO); 1680, 1640, 1590 (CC).

8-metoxi-10-oxo-2,3-dihidro-1*H*-quino[1,9,8-*a*,*b*]1,6,8-triazanaftaleno (*181*). Pf. 270-272 °C (MeOH). RMN de ^1H : 2'19-2'39 (2H, m, H-2); 3'12 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, H-3); 4'17 (3H, s, OCH_3); 4'70 (2H, t, $J = 5'9$ Hz, H-1); 7'34-7'42 (1H, m, Ph); 7'61-7'76 (1H, m, Ph); 7'71-7'86 (1H, dd, $J = 1'5, 7'8$ Hz, Ph); 8'65 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 20'4 (C-2); 27'3 (C-3); 45'3 (C-1); 54'9 (OCH_3); 109'5 (C-6a); 120'8, 123'9, 127'0, 129'2, 134'3 (Ph); 138'0 (C-7a); 138'5 (C-7); 156'0 (C-11a); 166'8, 166'9 (C-8, C-10). MS (FAB, m/z , %): 270 (MH^++2 , 42); 268 (MH^+ , 100); 254 (24). IR (film, cm^{-1}): 3000, 2980, 2900 (CH); 1750 (CO); 1630, 1600 (CC).

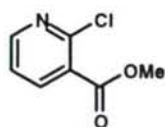
CONCLUSIONES

1. La 2-cloro-3-formilpiridina **112** se ha sintetizado mediante la esterificación y reducción del ácido 2-cloronicotínico, con un rendimiento global del 67%. La conversión de la 2-cloro-3-formilpiridina en una serie de 2-amino-3-vinilpiridinas **121a-g** y **124b-126b** requiere la sustitución nucleófila del átomo de cloro por las aminas adecuadas, seguida de la condensación de Knoevenagel entre el malononitrilo, el cianoacetato de etilo, el malonato de dietilo o el dibenzoilmetano y el grupo formilo de la piridina. Las 2-amino-3-vinilpiridinas **121a-g** y **124b-126b** experimentan la isomerización térmica a 1,8-naftiridinas, fusionadas por el lado α , cuando se calientan en disolventes polares. La velocidad de la isomerización depende del disolvente utilizado y de las características estereoelectrónicas del grupo amino y de los sustituyentes sobre la posición β del grupo vinilo. La isomerización térmica transcurre con participación de un intermedio dipolar, resultado de una migración sigmatrópica [1,5] de hidrógeno, que evoluciona a los productos ciclados mediante la formación de un nuevo enlace carbono-carbono a través de una adición nucleofílica intramolecular.
2. Se ha estudiado la viabilidad de la síntesis de nuevos análogos tricíclicos de los antibióticos de tipo quinolona mediante la formación del grupo farmacóforo 4-piridona-3-carboxilato-*N*-sustituido sobre el tetrahidropirido[1,2-*a*]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo **114b**, a través de secuencias que implican la oxidación, descarboxilación y deshidrogenación de las posiciones adecuadas del anillo central. Se han preparado los intermedios **137** y **139**, resultado de la eliminación reductora de un grupo ciano y la deshidrogenación en las posiciones 5, 6, sobre los que no se ha conseguido llevar a cabo la oxidación de la posición bencílica.
3. Las 4-amino-3-vinilpiridinas **145**, que se han sintetizado a partir de la 4-bromo-3-formilpiridina, experimentan también una isomerización térmica cuando se calientan en disolventes polares. El 4-pirrolinil, el 4-piperidin, 4-azepinil, y el 4-tiazolidinilderivado evolucionan, mediante un proceso análogo al descrito para las *o*-vinilanilinas y las 2-amino-3-vinilpiridinas, hacia la formación de las 1,6-naftiridinas fusionadas por su lado α **115a-d**. Sin embargo, el calentamiento del 4-piperazinil, del 4-morfolin y del 4-tiomorfolin derivado en las mismas condiciones da lugar a la formación de mezclas de las correspondientes 1,6-naftiridinas **115e-h** y las pirido[3,4-*f*]azepinas fusionadas por su lado α **148e-h**. La formación de dichas azepinas se debe a la activación de la posición β al nitrógeno terciario como consecuencia de la estabilización del intermedio dipolar, resultado de la migración sigmatrópica [1,5]-H, mediante la asistencia anquimérica del heteroátomo presente en el grupo amino. El comportamiento exhibido por las 4-amino-3-vinilpiridinas **145**, sin precedentes en la química del "efecto *terc*-amino", amplía las vías

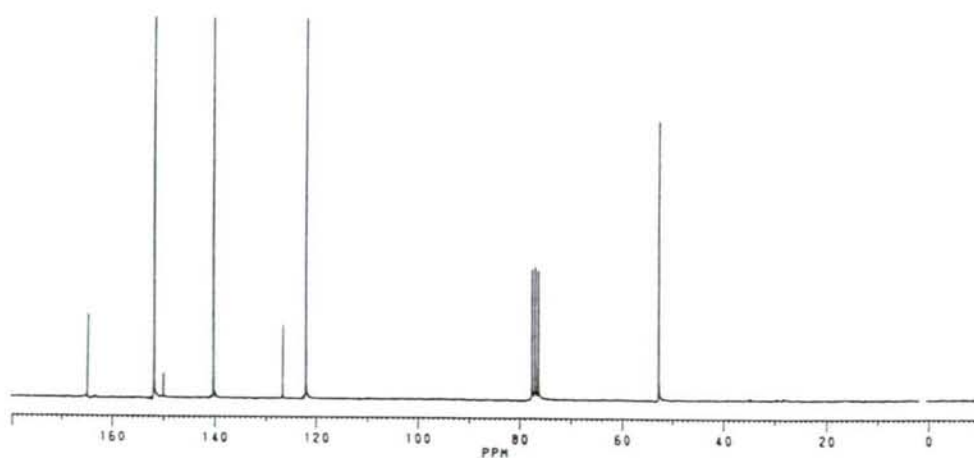
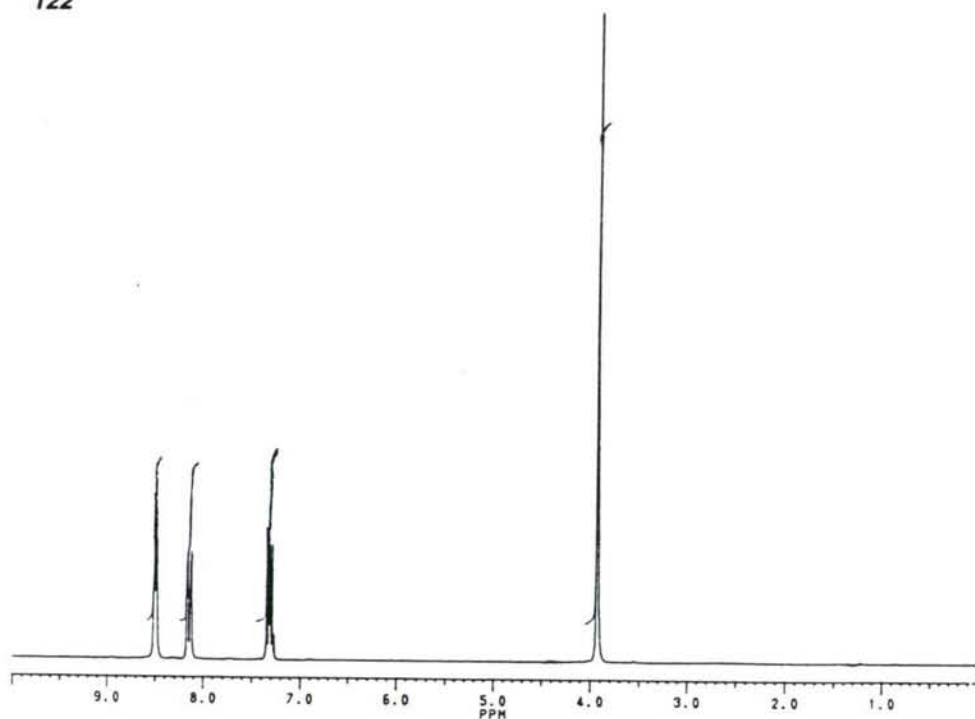
de formación de heterociclos comprendidas bajo dicho efecto. Se establece una cuarta ruta para la ciclación mediante el "efecto *terc-amino*", que comprende la interacción del sustituyente insaturado sobre el anillo aromático con un grupo β -metileno al átomo de nitrógeno terciario.

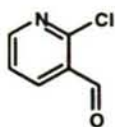
4. Los 6-dialquilamino-5-viniluracilos **159** y las 4-dialquilamino-5-vinilpirimidinas **176**, sintetizadas a partir del ácido 1,3-dimetilbarbitúrico y la 4-cloro-2,6-dimetoxipirimidina, experimentan una isomerización térmica al ser calentados en disolventes polares, mediante un proceso análogo al descrito para *o*-vinilanilinas y *o*-aminovinilpiridinas, para originar las correspondientes pirido[2,3-*d*]pirimidinas **120** y **119**, fusionadas por su lado *e* con diversas aminas cíclicas.
5. Las 4-alquilarilamino-5-vinilpiridinas **177** experimentan también una isomerización térmica cuando se calientan en disolventes polares. A diferencia del caso anterior, estos compuestos evolucionan mediante una secuencia de electrociclación-aromatización, análoga a la descrita en el proceso de isomerización de otras *orto*-(alquilarilamino)vinilpiridinas, hacia la formación de compuestos heterotetracíclicos con un núcleo de pirido[2,3-*d*]pirimidina fusionado por sus lados *e* y *f*.

ESPECTROS

**122**

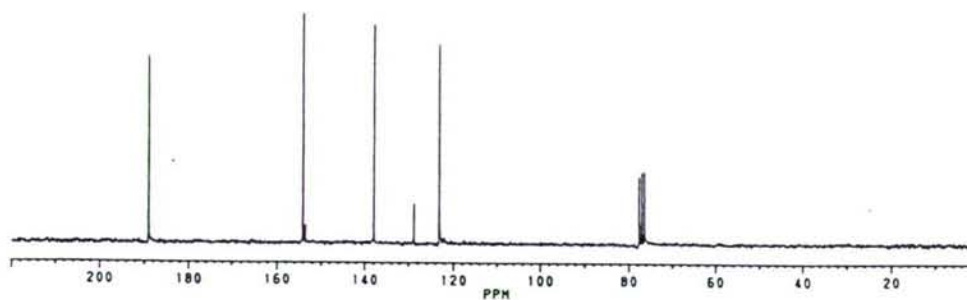
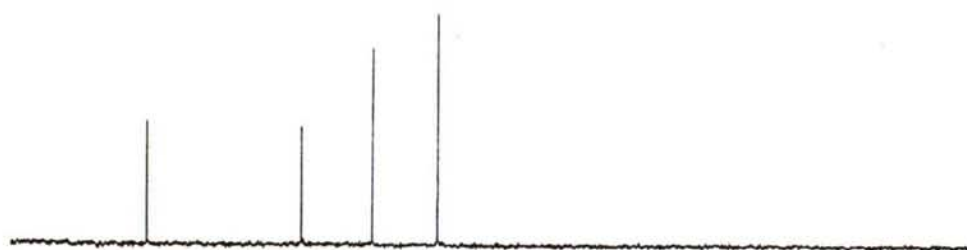
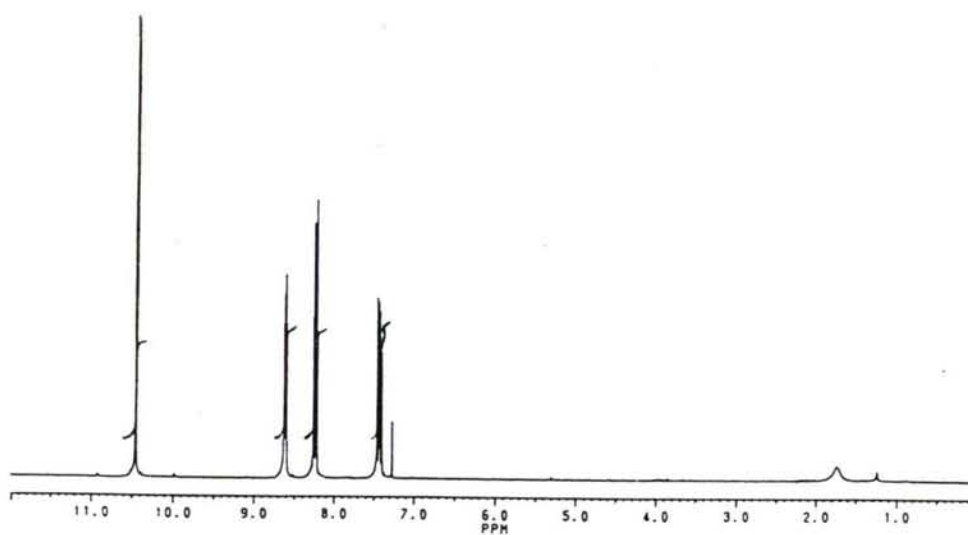
2-cloro-3-metoxycarbonilpiridina (**122**). RMN de ^1H : 3'93 (3H, s, CH_3); 7'30 (1H, dd, $J = 4'7$, 7'6 Hz, CHCHN); 8'12 (1H, dd, $J = 2'0$, 7'6 Hz, $\text{CHCCO}_2\text{CH}_3$); 8'48 (1H, dd, $J = 2'0$, 4'7 Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 53'3 (CH_3); 121'4 (CHCHN); 126'7 (CCO_2CH_3); 140'2 ($\text{CHCCO}_2\text{CH}_3$); 151'3 (CCl); 152'2 (CHN); 164'8 (CO_2CH_3).

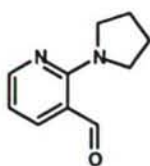




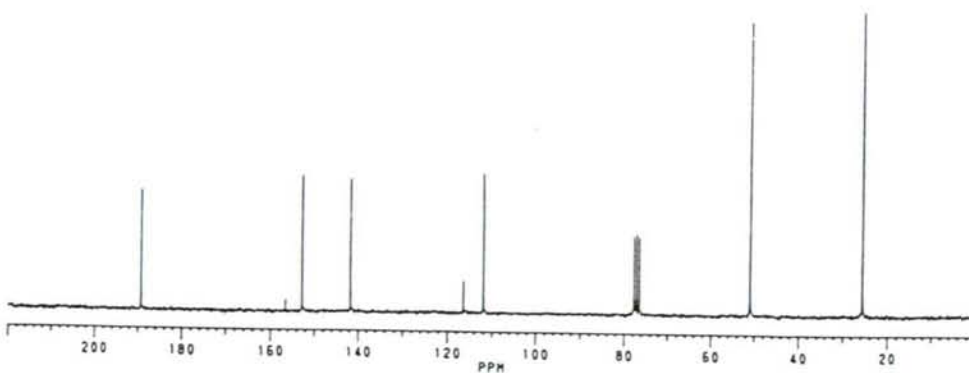
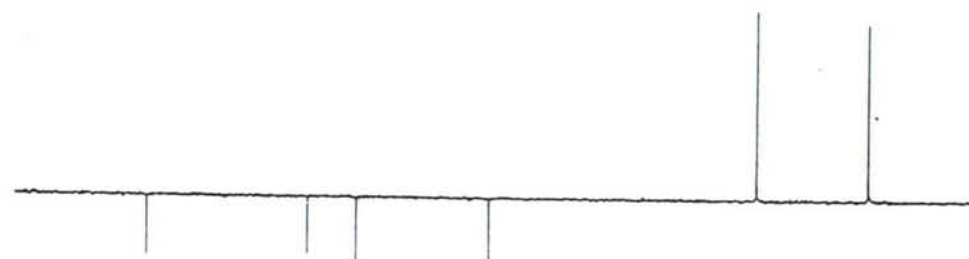
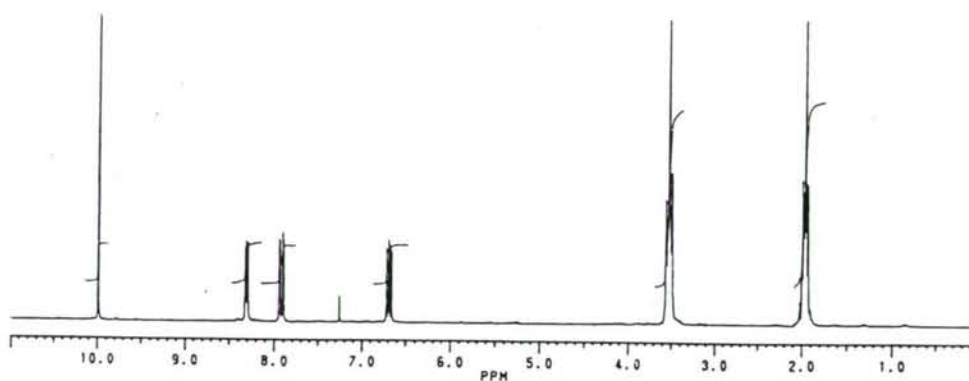
112

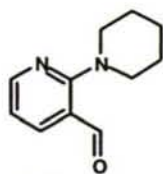
2-cloro-3-formilpiridina (112). RMN de ^1H : 7'43 (1H, dd, $J = 4'9, 7'9$ Hz, CHCHN); 8'22 (1H, dd, $J = 2'1, 7'9$ Hz, CHCCHO); 8'60 (1H, dd, $J = 2'1, 4'9$ Hz, CHN); 10'43 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 123'2 (CHCHN); 128'8 (CCHO); 138'0 (CHCCHO); 153'5 (CCl); 154'1 (CHN); 189'1 (CHO).



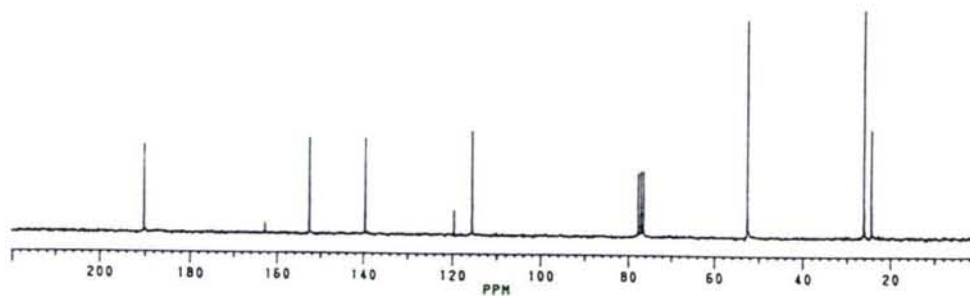
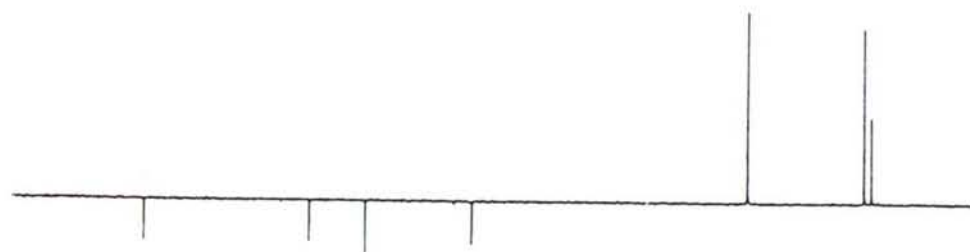
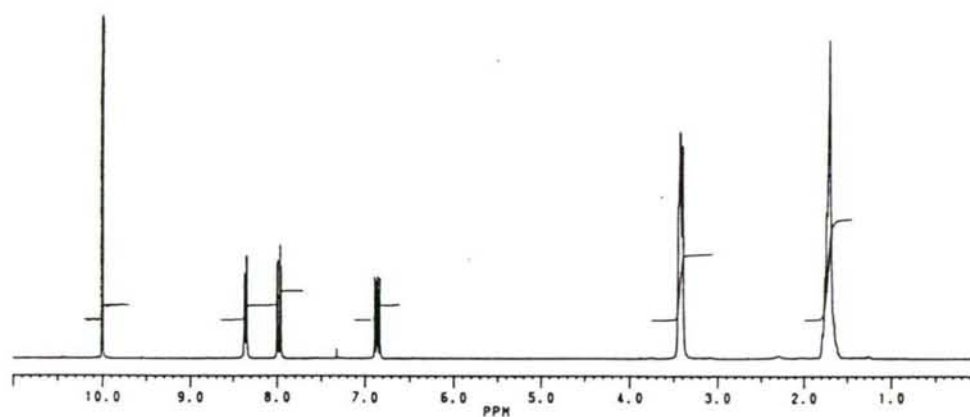
**123a**

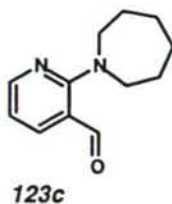
3-formil-2-(1-pirrolidinil)piridina (**123a**). RMN de ^1H : 1'94-2'00 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'50-3'57 (4H, m, NCH_2); 6'69 (1H, dd, $J = 4'6, 7'6$ Hz, CHCHN); 7'93 (1H, dd, $J = 2'0, 7'6$ Hz, CHCCHO); 8'31 (1H, dd, $J = 2'0, 4'6$ Hz, CHN); 10'0 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 25'4 (NCH_2CH_2); 50'7 (NCH_2); 111'7 (CHCHN); 116'2 (CCHO); 141'5 (CHCCHO); 152'6 (CHN); 156'5 (NCN); 189'1 (CHO).



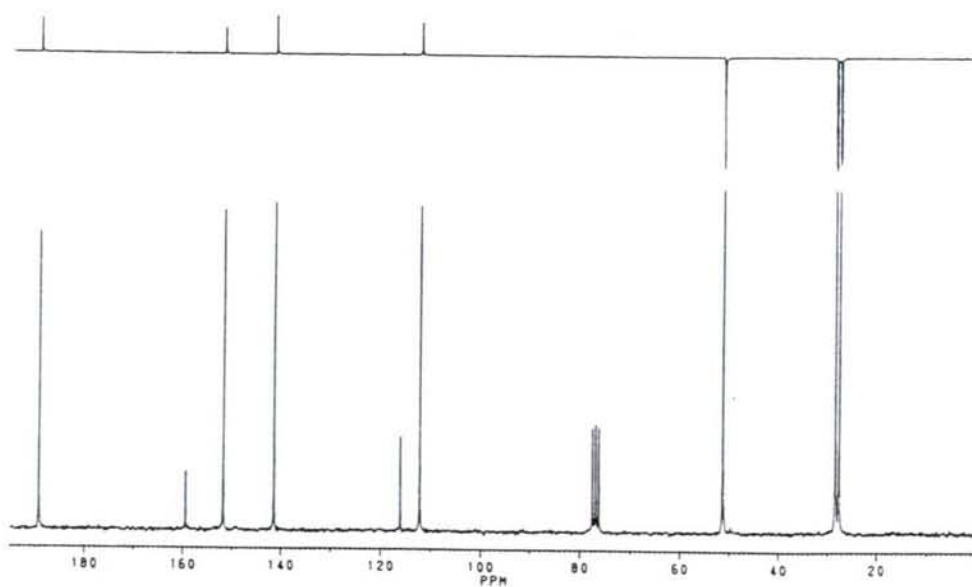
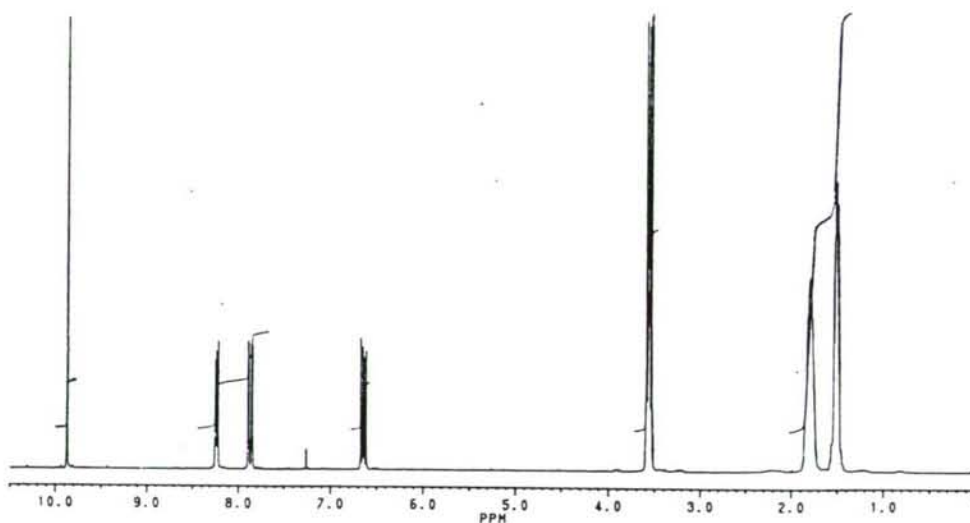
**123b**

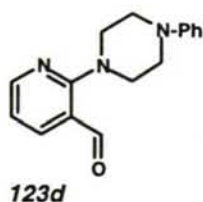
3-formil-2-piperidinopiridina (**123b**). RMN de ^1H : 1'73-1'78 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'40-3'42 (4H, m, NCH_2); 6'85 (1H, dd, $J = 4'6, 7'5$ Hz, CHCHN); 7'97 (1H, dd, $J = 2'1, 7'5$ Hz, CHCCHO); 8'36 (1H, dd, $J = 2'1, 4'6$ Hz, CHN); 10'0 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 24'4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'0 (NCH_2CH_2); 52'5 (NCH_2); 115'4 (CHCHN); 119'4 (CCHO); 139'5 (CHCCHO); 152'4 (CHN); 162'6 (NCN); 190'1 (CHO).



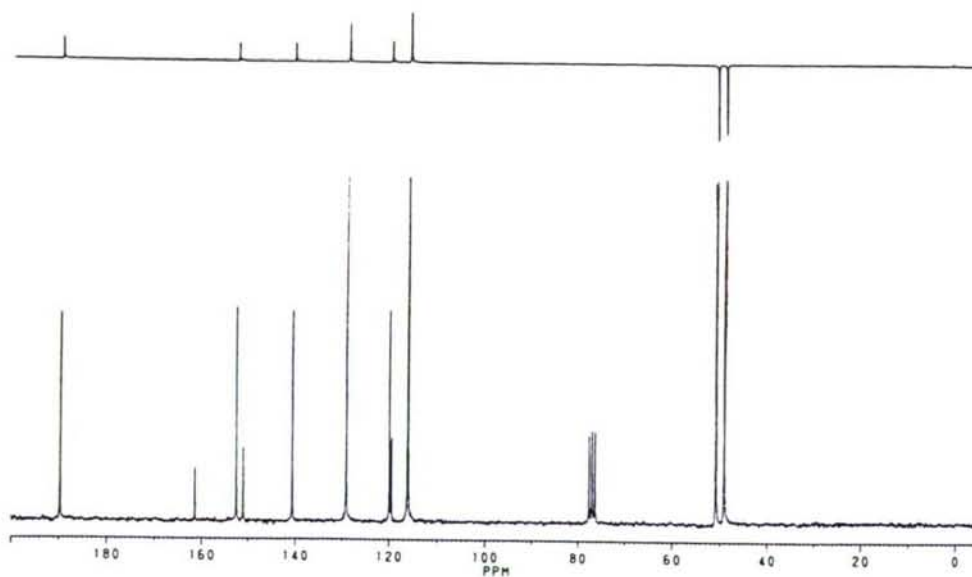
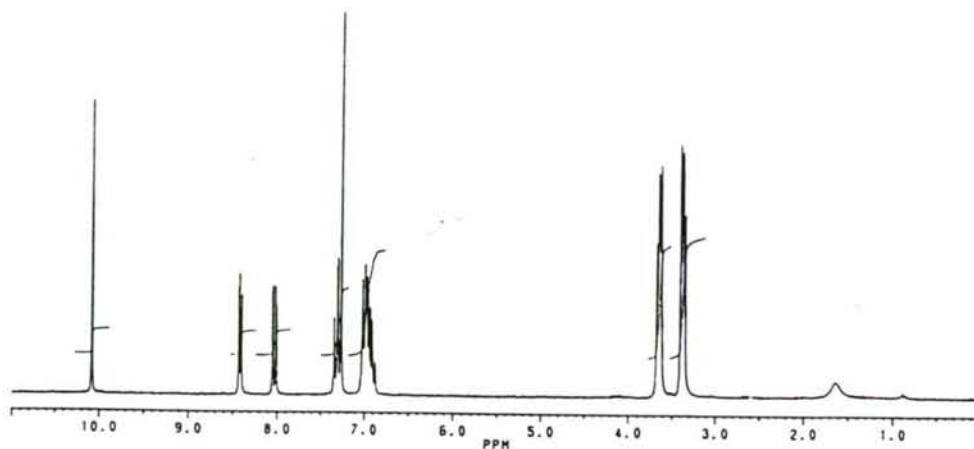


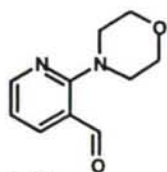
3-formil-2-(1-perhidroazepinil)piridina (**123c**). RMN de ^1H : 1'46-1'56 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'75-1'81 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'68 (4H, t, $J = 5'7$ Hz, NCH_2); 6'76 (1H, dd, $J = 4'5$, 7'7 Hz, CHCHN); 7'98 (1H, dd, $J = 1'9$, 7'7 Hz, CHCCHO); 8'35 (1H, dd, $J = 1'9$, 4'5 Hz, CHN); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'8 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'6 (NCH_2CH_2); 51'6 (NCH_2); 112'4 (CHCHN); 116'3 (CCHO); 141'5 (CHCCHO); 151'9 (CHN); 159'7 (NCN); 189'4 (CHO).



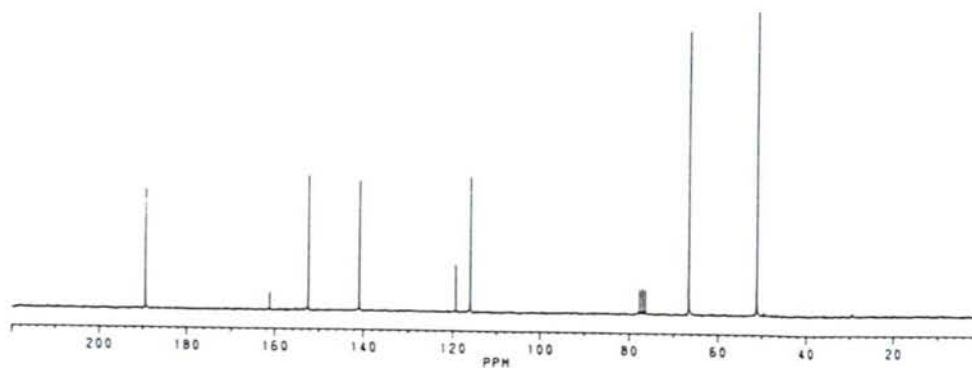
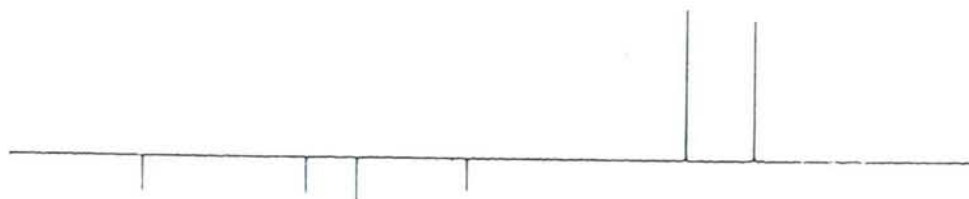
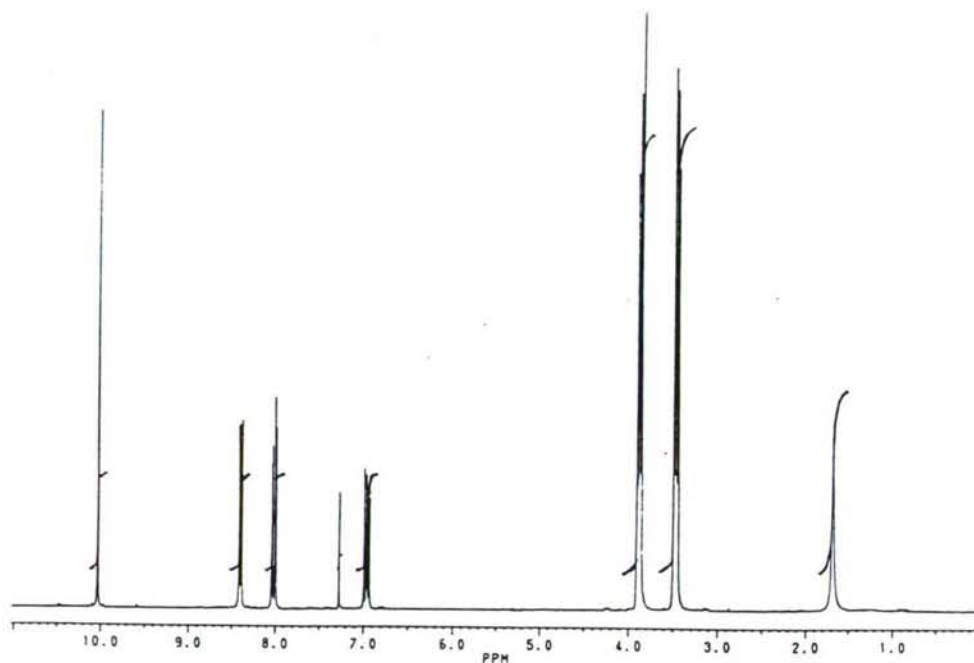


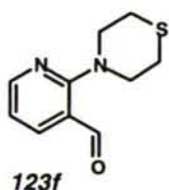
2-(*N*-4-fenilpiperazinil)-3-formilpiridina (**123d**). RMN de ^1H : 3'35-3'40 (4H, m, PhNCH_2); 3'62-3'67 (4H, m, PyNCH_2); 6'89-6'98 (4H, m, Ph, CHCHN); 7'01-7'30 (2H, m, Ph); 8'20 (1H, dd, $J = 2'0$, 7'7 Hz, CHCCHO); 8'41 (1H, dd, $J = 2'0$, 4'9 Hz, CHN); 10'08 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 49'1 (CH_2NPh); 50'9 (PyNCH_2); 116'1 (CHCHN); 119'5 (CCHO); 140'6 (CHCCHO); 152'5 (CHN); 161'4 (NCN); 189'7 (CHO); 116'1, 120'0, 129'1, 150'9 (Ph).



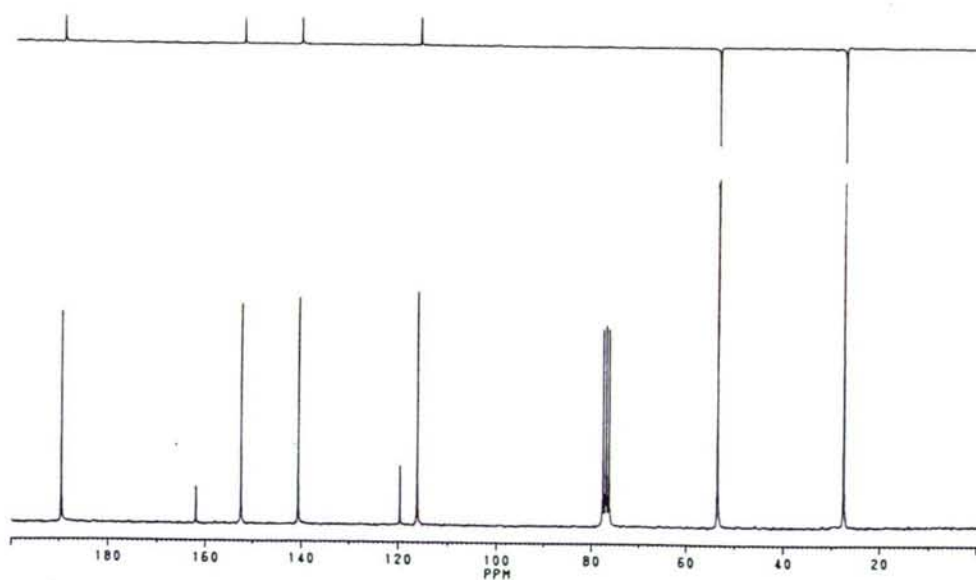
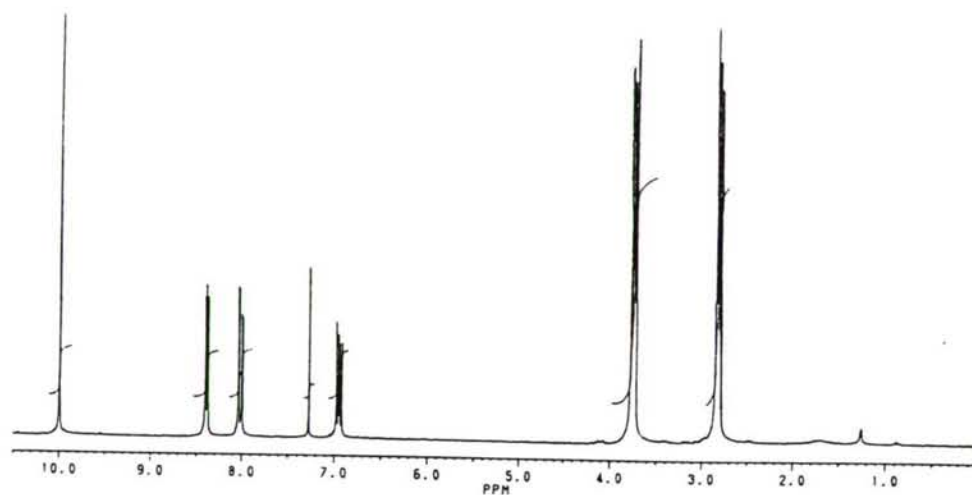
**123e**

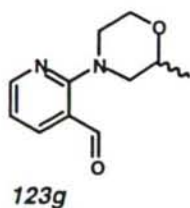
3-formil-2-morfolinipiridina (**123e**). RMN de ^1H : 3'44-3'49 (4H, m, NCH_2); 3'85-3'90 (4H, m, OCH_2); 6'96 (1H, dd, $J = 4'8$, 7'5 Hz, CHCHN); 8'02 (1H, dd, $J = 2'0$, 7'5 Hz, CHCCHO); 8'40 (1H, dd, $J = 2'0$, 4'8 Hz, CHN); 10'03 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 51'1 (NCH_2); 66'6 (OCH_2); 116'0 (CHCHN); 119'3 (CCHO); 140'9 (CHCCHO); 152'4 (CHN); 161'2 (NCN); 189'5 (CHO).



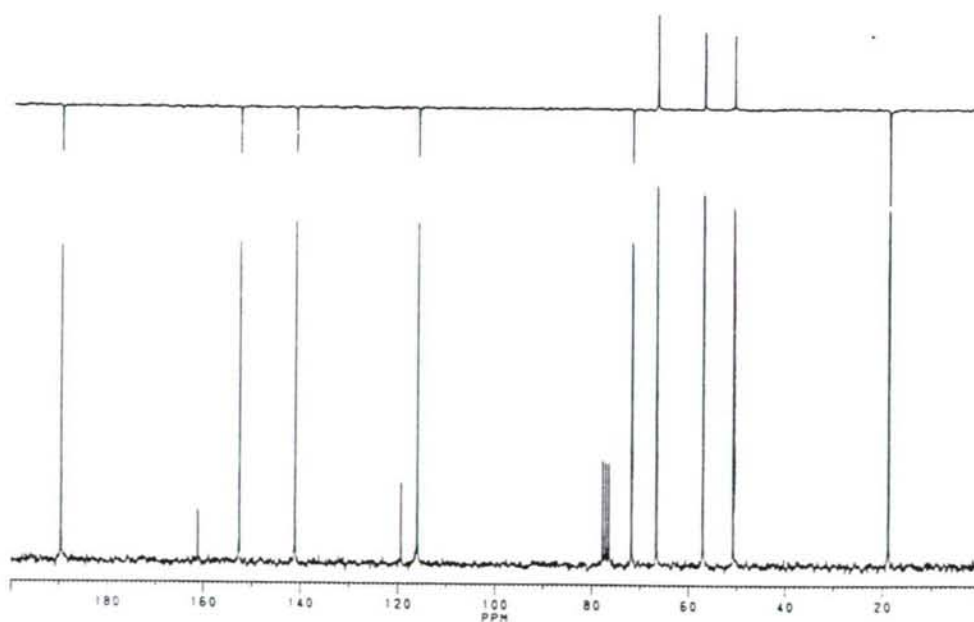
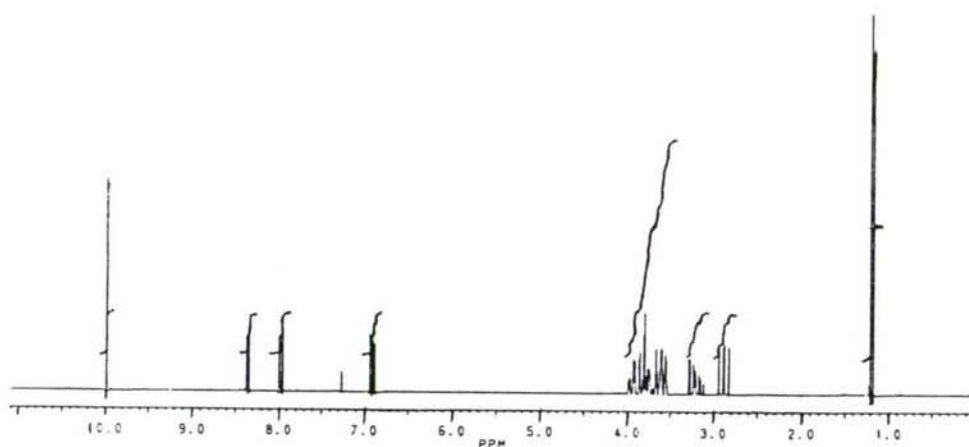


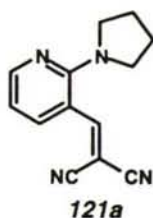
3-formil-2-tiomorfolinpiridina (**123f**). RMN de ^1H : 2'79-2'85 (4H, m, SCH_2); 3'72-3'77 (4H, m, NCH_2); 6'95 (1H, dd, $J = 4'8, 7'5$ Hz, CHCHN); 8'02 (1H, dd, $J = 1'9, 7'5$ Hz, CHCCHO); 8'39 (1H, dd, $J = 1'9, 4'8$ Hz, CHN); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'5 (SCH_2); 53'6 (NCH_2); 116'2 (CHCHN); 119'7 (CCHO); 140'6 (CHCCHO); 152'4 (CHN); 162'0 (NCN); 189'6 (CHO).



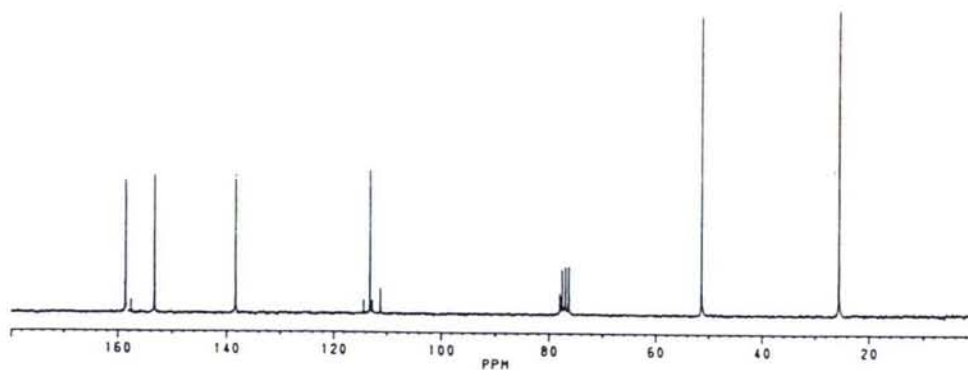
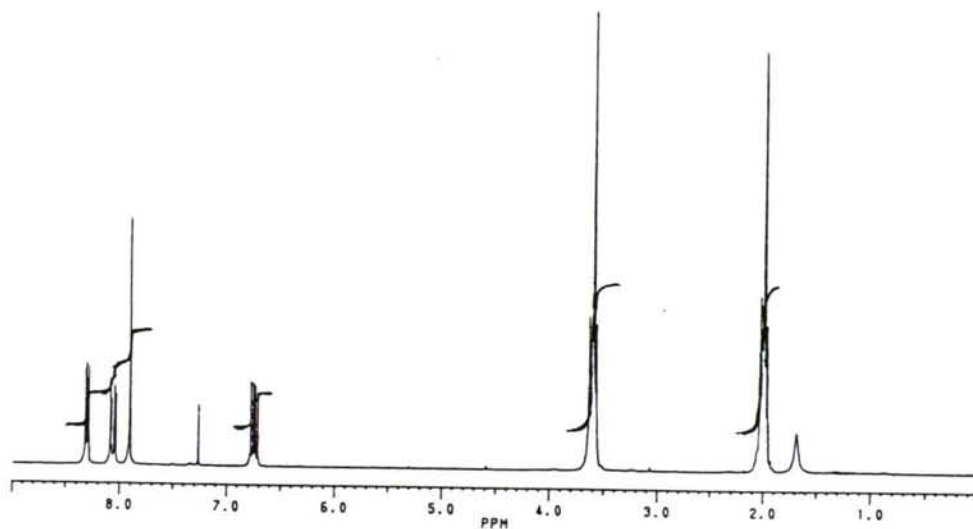


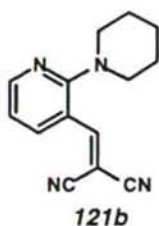
3-formil-2-(2-metilmorfolin)piridina (**123g**). RMN de ^1H : 1'19 (3H, d, $J = 6'2$ Hz, CH_3); 2'88 (1H, dd, $J = 12'9, 10'2$ Hz, Hax-3); 3'10-3'18 (1H, m, Hax-5); 3'54-3'65 (2H, m, Hec-3,5); 3'79-3'93 (3H, m, Hax-2,6, Hec-6); 6'91 (1H, dd, $J = 4'8, 7'6$ Hz, CHCHN); 7'97 (1H, dd, $J = 2'0, 7'6$ Hz, CHCCHO); 8'35 (1H, dd, $J = 2'0, 4'8$ Hz, CHN); 9'98 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 18'7 (CH_3); 50'7 (NCH_2); 57'0 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_3$); 66'6 (OCH_2); 71'7 (OCHCH_3); 116'0 (CHCHN); 119'4 (CCHO); 141'1 (CHCCHO); 152'6 (CHN); 161'1 (NCN); 189'6 (CHO).



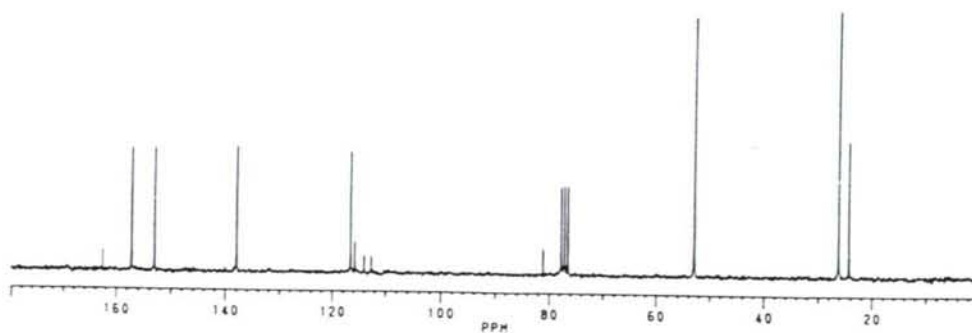
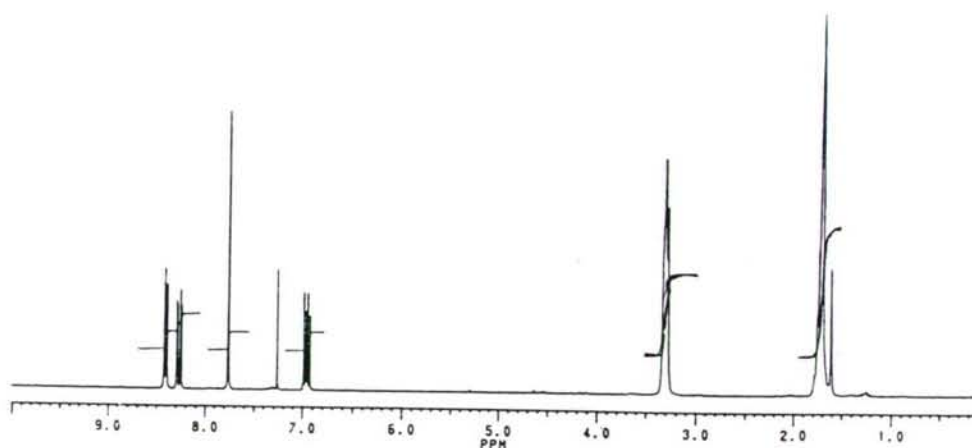


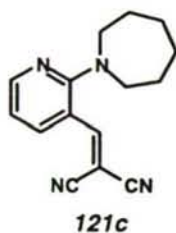
3-(2,2-dicianovinil)-2-(1-pirrolidinil)piridina (**121a**). RMN de ^1H : 1'94-2'00 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'54-3'59 (4H, m, NCH_2); 6'72 (1H, dd, $J = 4'6, 7'9$ Hz, CHCHN); 7'90 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'02 (1H, dd, $J = 1'8, 7'9$ Hz, CHCHCHN); 8'28 (1H, dd, $J = 1'8, 4'6$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 25'5 (NCH_2CH_2); 51'2 (NCH_2); 77'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'1 ($\text{CCH}=\text{C}$); 112'7, 114'4 (CN); 113'1 (CCHCHN); 138'2 (CHCHCHN); 153'2 (CHN); 157'5 ($\text{CCH}=\text{C}$); 158'7 (NCN).



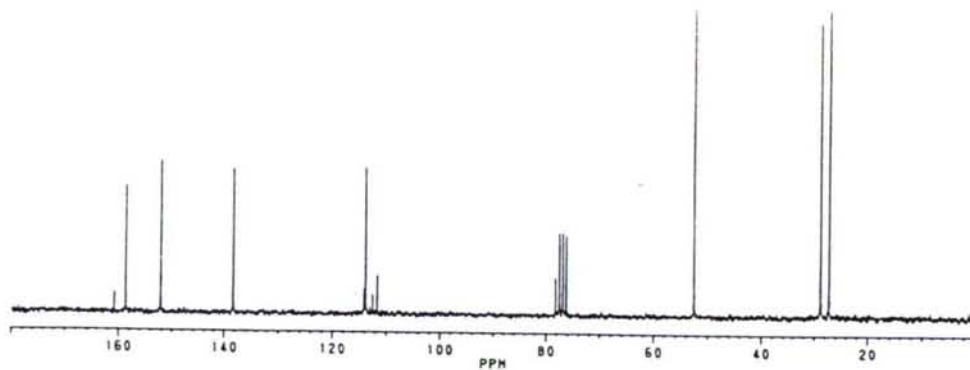
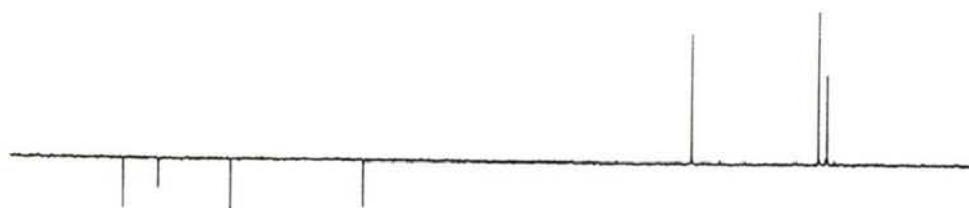
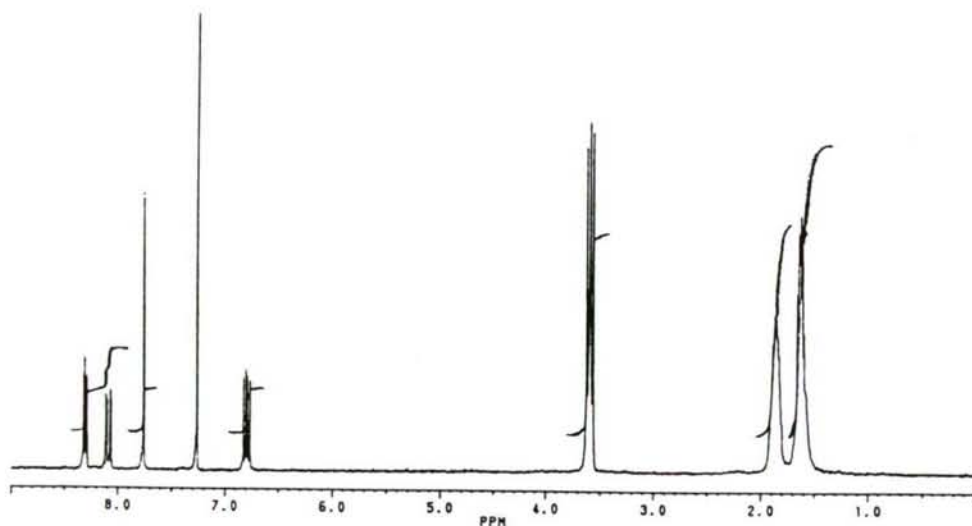


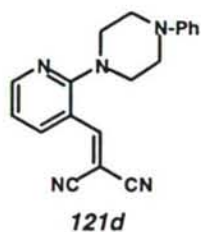
3-(2,2-dicianovinil)-2-piperidinopiridina (**121b**). RMN de ^1H : 1'71-1'76 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'28-3'31 (4H, m, NCH_2); 6'96 (1H, dd, $J = 4'6, 7'7$ Hz, CHCHN); 7'76 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'26 (1H, dd, $J = 2'0, 7'7$ Hz, CHCHCHN); 8'41 (1H, dd, $J = 2'0, 4'6$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 24'2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'1 (NCH_2CH_2); 52'8 (NCH_2); 81'0 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'6, 113'9 (CN); 115'7 (CCHC); 116'4 (CHCHN); 137'8 (CHCHCHN); 152'9 (CHN); 157'1 ($\text{CH}=\text{C}$); 162'5 (NCN).



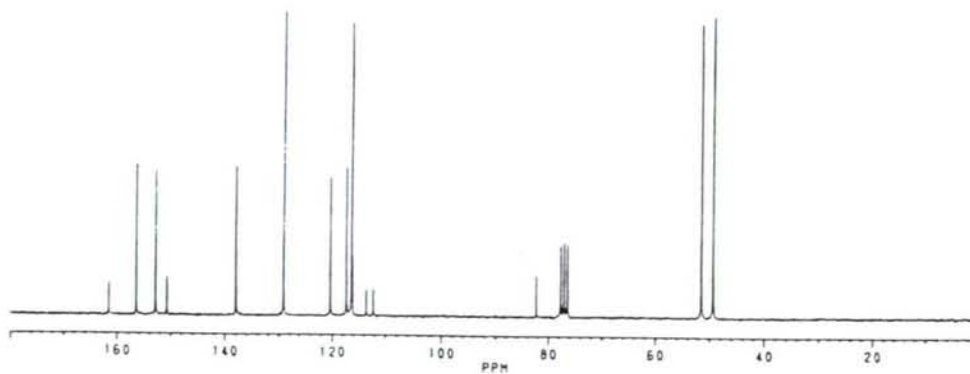
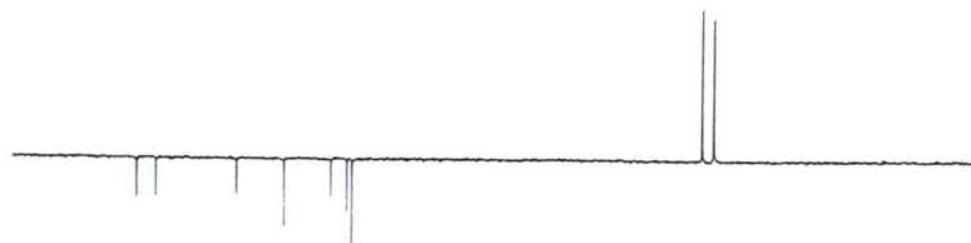
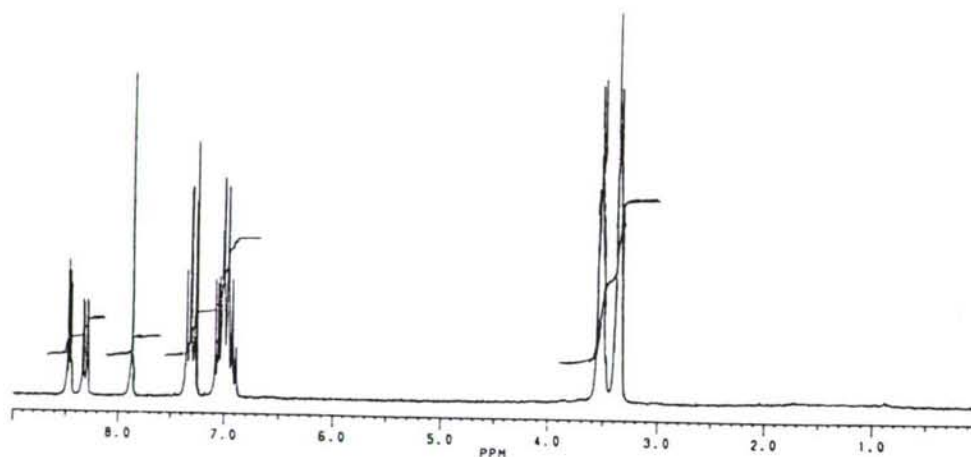


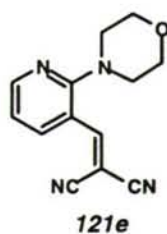
3-(2,2-dicianovinil)-2-(1-perhidrozepinil)piridina (**121c**). RMN de ^1H : 1'60-1'66 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'87-1'90 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'59 (4H, t, $J = 5'7$ Hz, NCH_2); 6'79 (1H, dd, $J = 4'7, 7'9$ Hz, CHCHN); 7'77 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'09 (1H, dd, $J = 1'8, 7'9$ Hz, CHCHCHN); 8'31 (1H, dd, $J = 1'8, 4'7$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 27'4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'9 (NCH_2CH_2); 52'7 (NCH_2); 78'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8 ($\text{CCH}=\text{C}$); 112'7, 114'0 (CN); 114'2 (CCHCHN); 138'5 (CCHCHCHN); 152'3 (CHN); 158'8 ($\text{CCH}=\text{C}$); 160'9 (NCN).



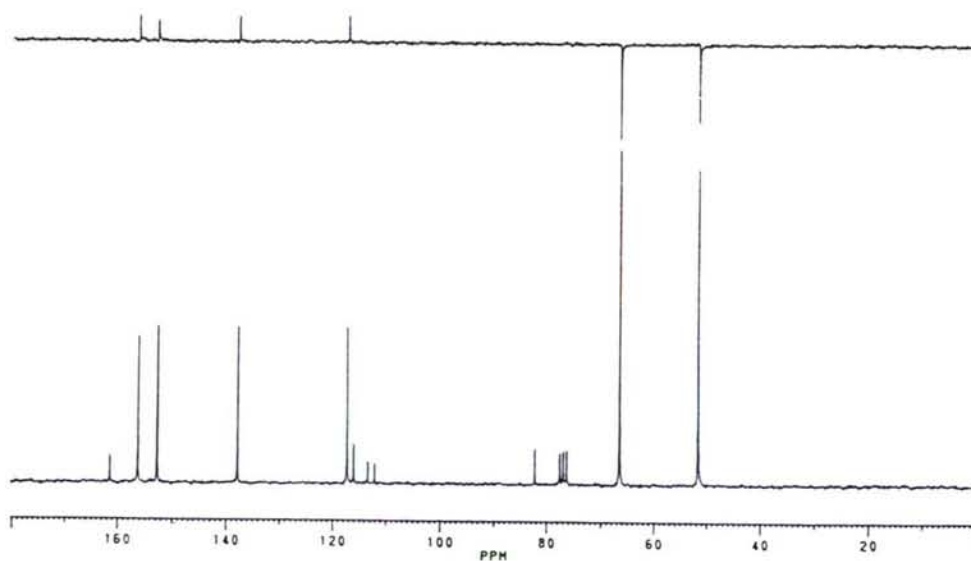
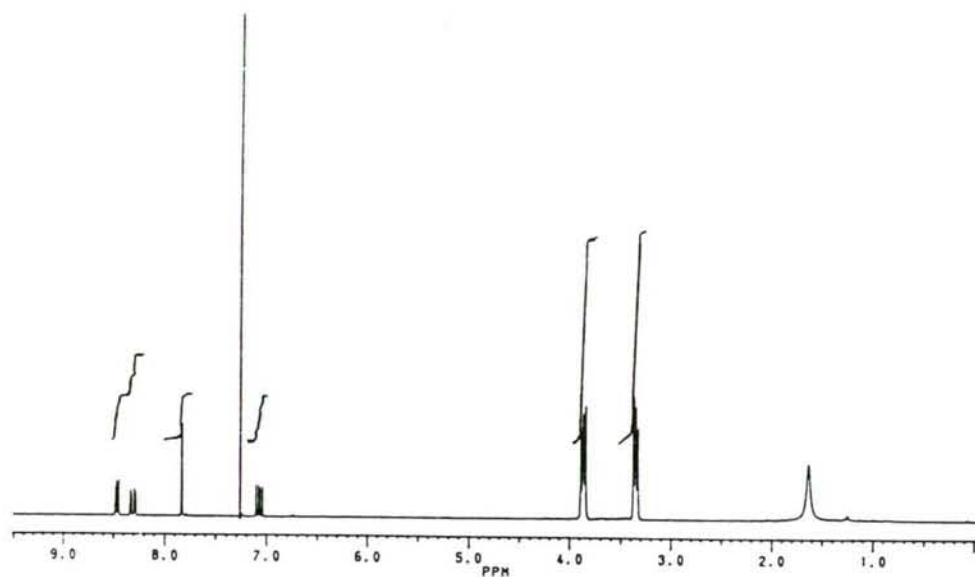


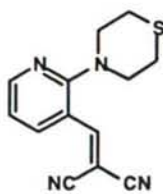
3-(2,2-dicianovinil)-2-(*N*-4-fenilpiperazinil)piridina (**121d**). RMN de ^1H : 3'32-3'40 (4H, m, PhNCH_2); 3'47-3'54 (4H, m, PyNCH_2); 6'88-7'00 (3H, m, Ph); 7'05 (1H, dd, $J = 4'8, 7'9$ Hz, CHCHN); 7'26-7'35 (2H, m, Ph); 7'86 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'31 (1H, dd, $J = 1'8, 7'9$ Hz, CHCHCHN); 8'46 (1H, dd, $J = 1'8, 4'8$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 49'3 (CH_2NPh); 51'5 (PyNCH_2); 82'3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'3, 113'6 (CN); 116'2 ($\text{CCH}=\text{C}$); 116'4 (CHCHN); 137'9 (CHCHCHN); 152'9 (CHN); 156'5 ($\text{CHC}(\text{CN})_2$); 161'6 (NCN); 117'4, 120'4, 129'2, 150'8 (Ph).



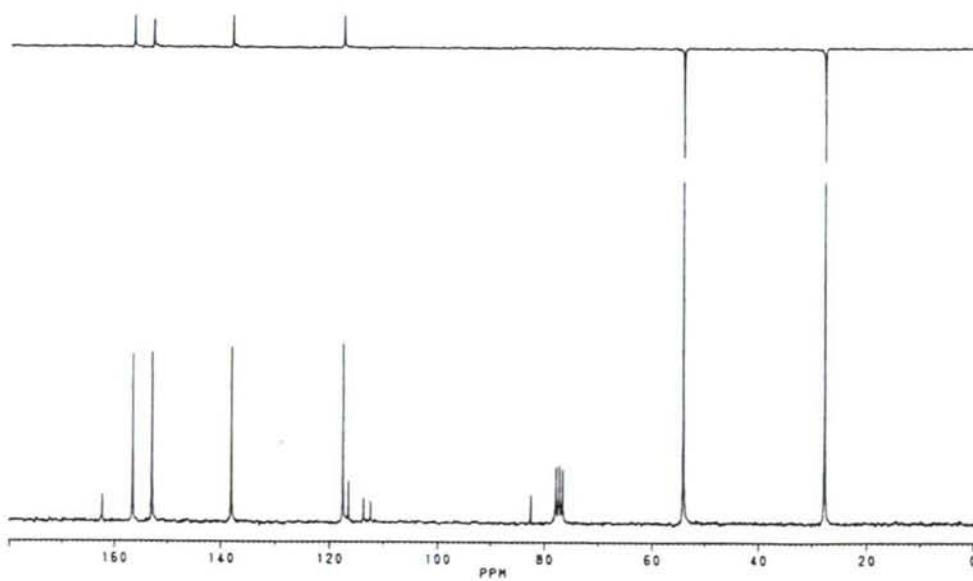
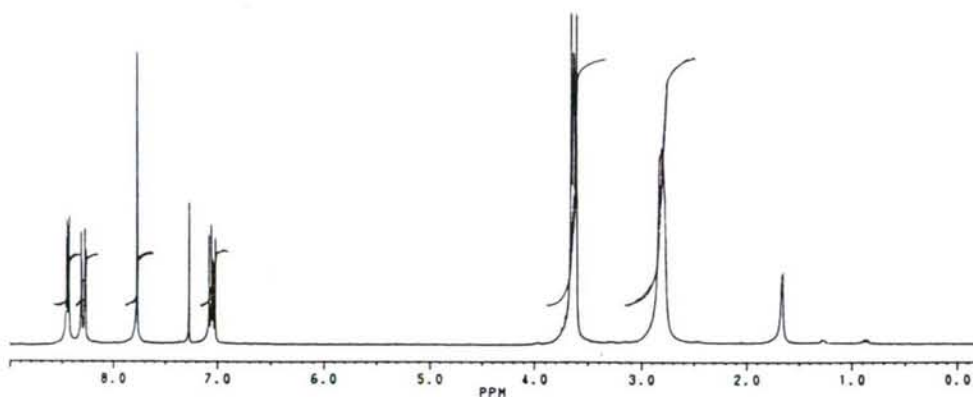


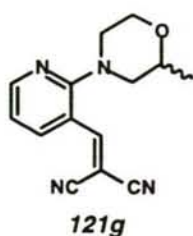
3-(2,2-dicianovinil)-2-morfolinpiridina (**121e**). RMN de ^1H : 3'33-3'37 (4H, m, NCH_2); 3'84-3'89 (4H, m, OCH_2); 7'07 (1H, dd, $J = 4'7, 7'8$ Hz, CHCHN); 7'84 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'30 (1H, dd, $J = 1'9, 7'8$ Hz, CHCHCHN); 8'46 (1H, dd, $J = 1'9, 4'7$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 51'8 (NCH_2); 66'6 (OCH_2); 82'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'2, 113'5 (CN); 116'1 ($\text{CCH}=\text{C}$); 117'4 (CHCHN); 137'9 (CHCHCHN); 152'8 (CHN); 156'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 161'5 (NCN).



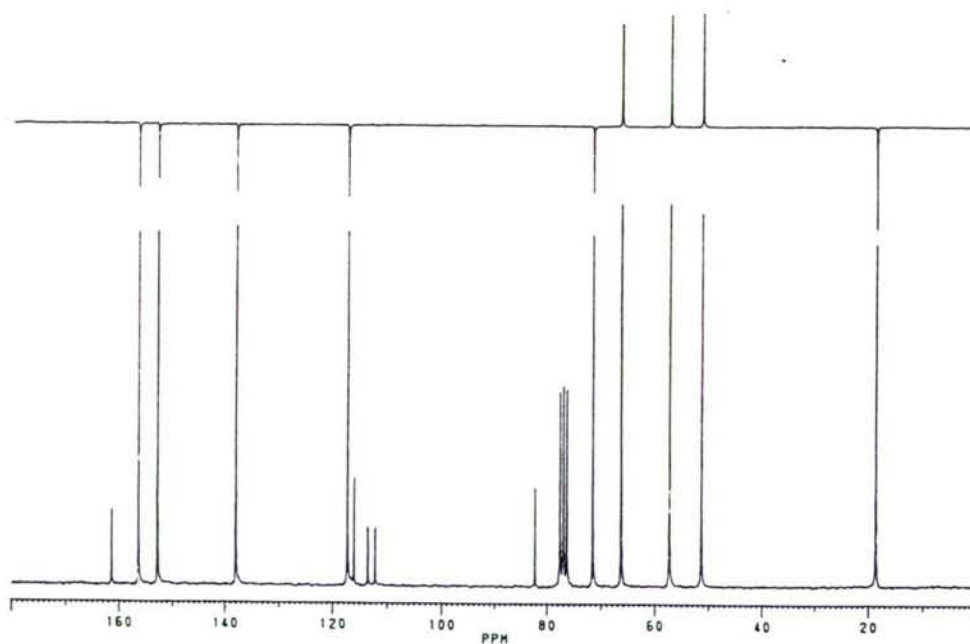
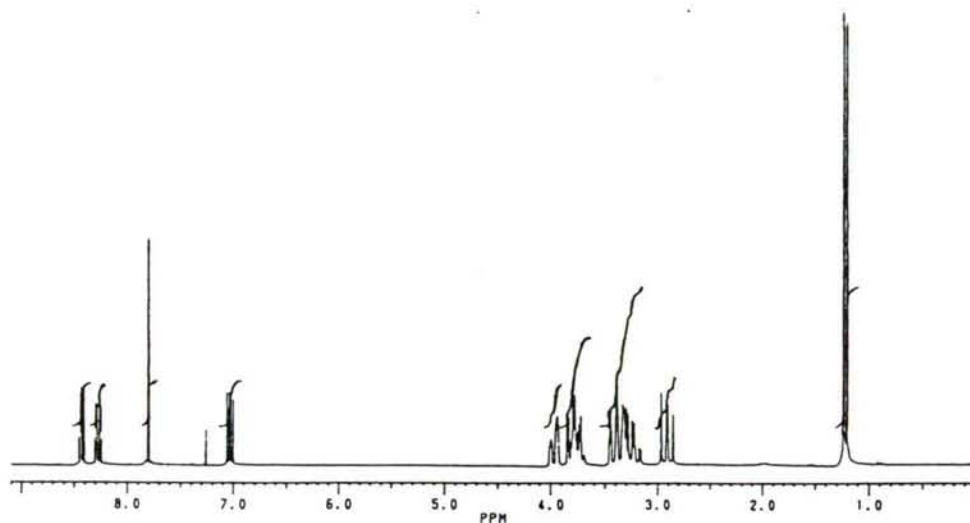
**121f**

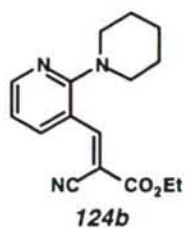
3-(2,2-dicianovinil)-2-tiomorfolinpiridina (**121f**). RMN de ^1H : 2'80-2'90 (4H, m, SCH_2); 3'60-3'70 (4H, m, NCH_2); 7'05 (1H, dd, $J = 4'8$, 7'8 Hz, CHCHN); 7'76 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'30 (1H, dd, $J = 1'8$, 7'8 Hz, CHCHCHN); 8'44 (1H, dd, $J = 1'8$, 4'8 Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 27'4 (SCH_2); 53'9 (NCH_2); 82'3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'2, 113'5 (CN); 116'3 ($\text{CCH}=\text{C}$); 117'3 (CHCHN); 137'9 (CHCHCHN); 152'7 (CHN); 156'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 162'2 (NCN).



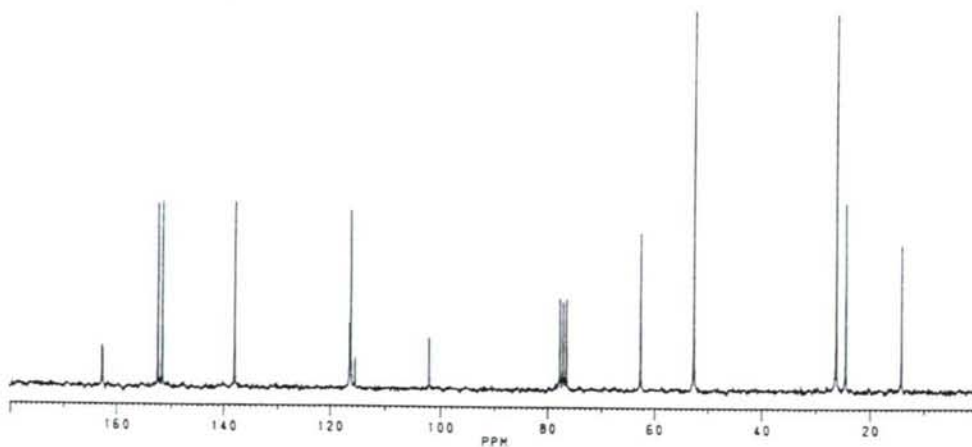
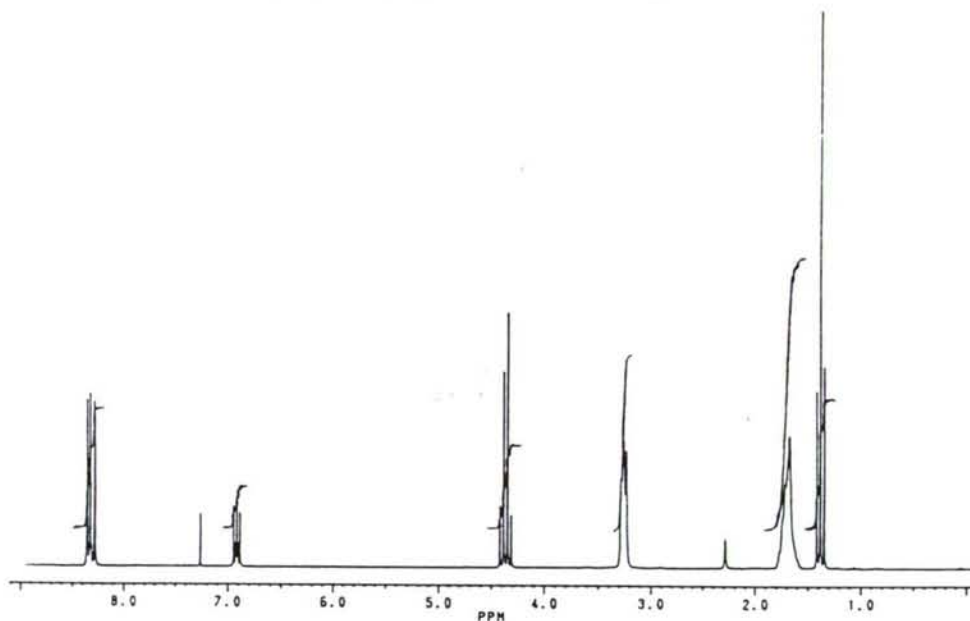


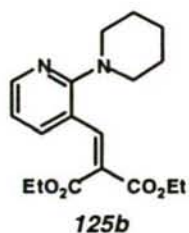
3-(2,2-dicianovinil)-2-(2-metilmorfolin)piridina (**121g**). RMN de ^1H : 1'21 (3H, d, $J = 6'2$ Hz, CH_3); 2'91 (1H, dd, $J = 12'8, 10'2$ Hz, Hax-3); 3'22-3'45 (3H, m, Hax-5, Hec-3,5); 3'72-3'85 (2H, m, Hax-2,6); 3'92-3'95 (1H, m, Hec-6); 7'04 (1H, dd, $J = 4'7, 7'8$ Hz, CHCHN); 7'80 (1H, s, $\text{CHC}=\text{C}$); 8'27 (1H, dd, $J = 1'8, 7'8$ Hz, CHCHCHN); 8'43 (1H, dd, $J = 1'8, 4'7$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 18'8 (CH_3); 51'5 (NCH_2); 57'4 ($\text{NCH}_2\text{CHCH}_3$); 66'5 (OCH_2); 71'7 (CH_3CHOC); 82'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'3, 113'6 (CN); 116'1 ($\text{CCH}=\text{C}$); 117'4 (CHCHN); 138'1 (CHCHCHN); 152'9 (CHN); 156'5 ($\text{CH}=\text{C}$); 161'5 (NCN).



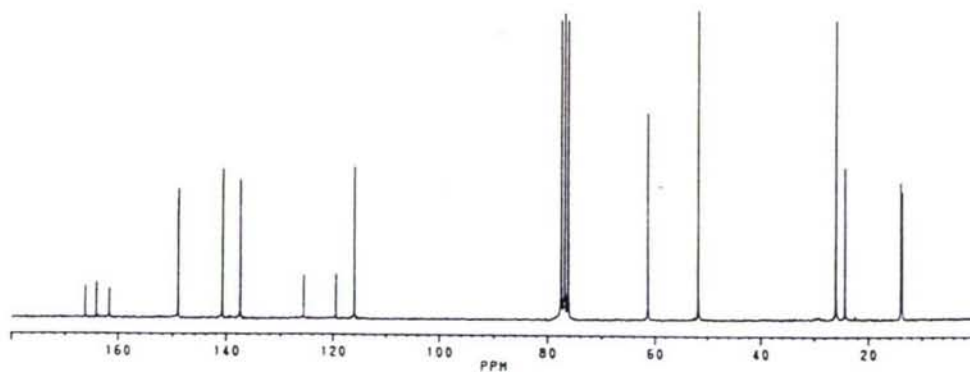
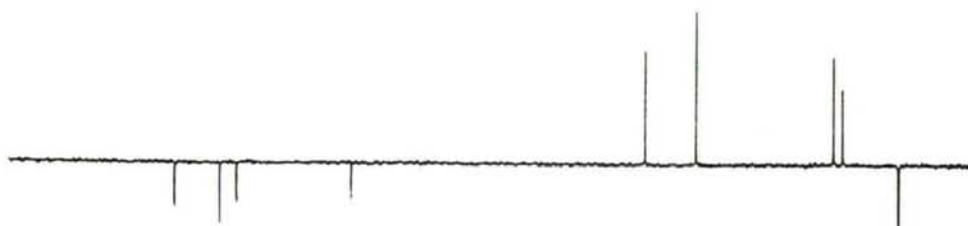
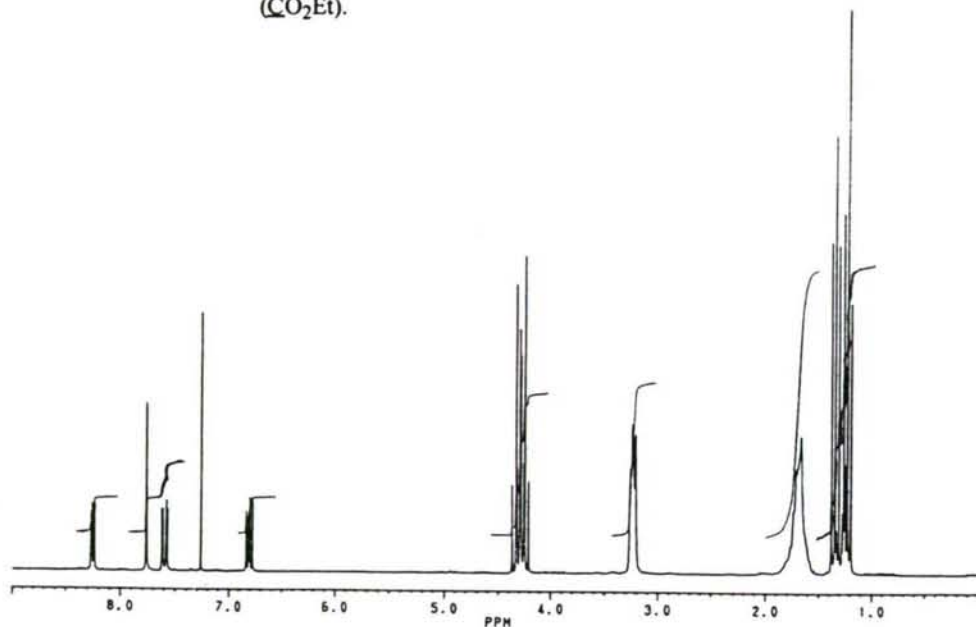


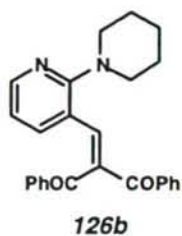
3-(2-ciano-2-etoxycarbonilvinil)-2-piperidinipiridina (**124b**). RMN de ^1H : 1'40 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 1'69-1'73 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'25-3'30 (4H, m, NCH_2); 4'38 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6'89-6'95 (1H, m, CHCHN); 8'30 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'32-8'36 (2H, m, CHCHCHN , CHN). RMN de ^{13}C : 14'1 (CH_3); 24'3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'1 (NCH_2CH_2); 52'5 (NCH_2); 62'4 (OCH_2); 102'0 ($\text{CH}=\text{C}$); 115'4 (CN); 116'2 (CHCHN); 116'4 ($\text{CCH}=\text{C}$); 137'9 (CHCHCHN); 151'5, 152'4 (CHN , $\text{CH}=\text{C}$); 162'5, 162'7 (NCN , CO_2Et).



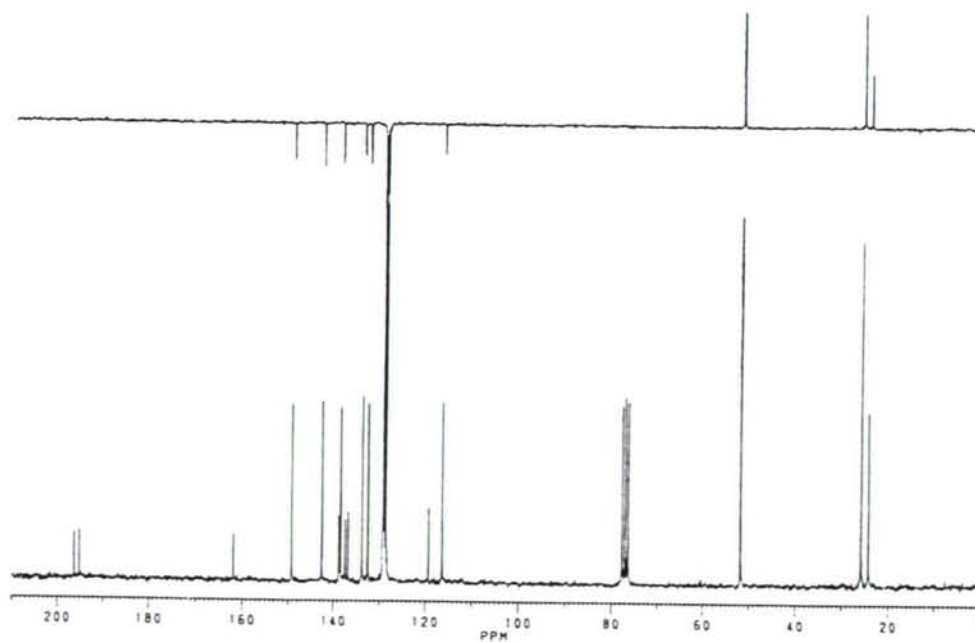
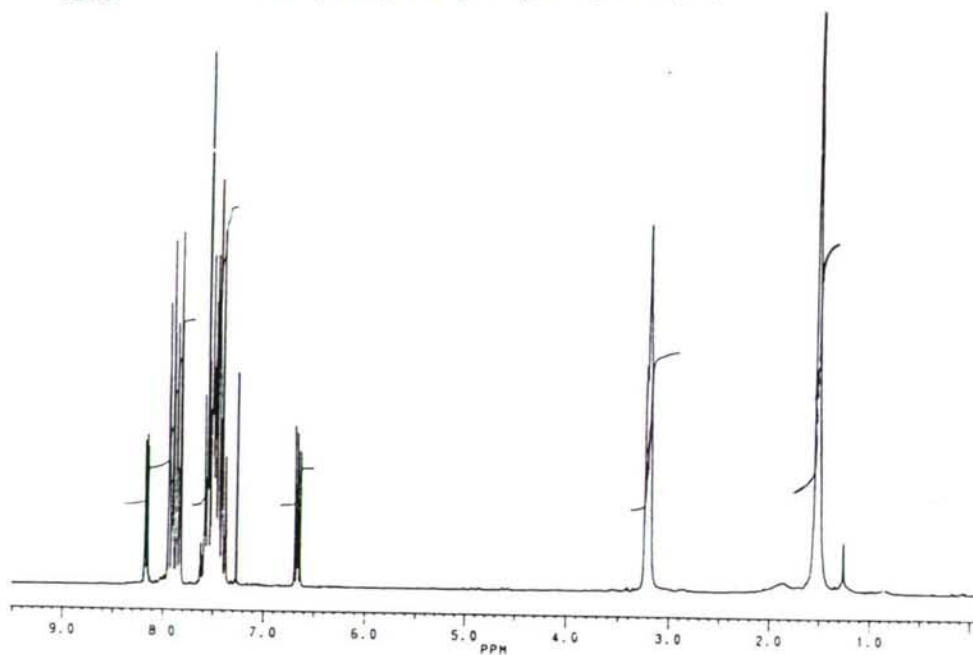


3-(2,2-diethoxycarbonilvinil)-2-piperidinipiridina (**125b**). RMN de ^1H : 1'20-1'38 (6H, m, CH_3); 1'67-1'77 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'21-3'26 (4H, m, NCH_2); 4'22-4'37 (4H, m, OCH_2); 6'81 (1H, dd, $J = 4'8, 7'8$ Hz, CHCHN); 7'59 (1H, dd, $J = 1'9, 7'8$ Hz, CHCHCHN); 7'76 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'25 (1H, dd, $J = 4'8, 1'9$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 13'9, 14'2 (CH_3); 24'5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'2 (NCH_2CH_2); 51'9 (NCH_2); 61'4, 61'5 (OCH_2); 116'1 (CHCHN); 119'5 ($\text{CCH}=\text{C}$); 125'6 ($\text{C}(\text{CO}_2\text{Et})_2$); 137'5 (CHCHCHN); 140'8 ($\text{CH}=\text{C}$); 149'1 (CHN); 161'8 (NCN); 164'2, 166'2 (CO_2Et).



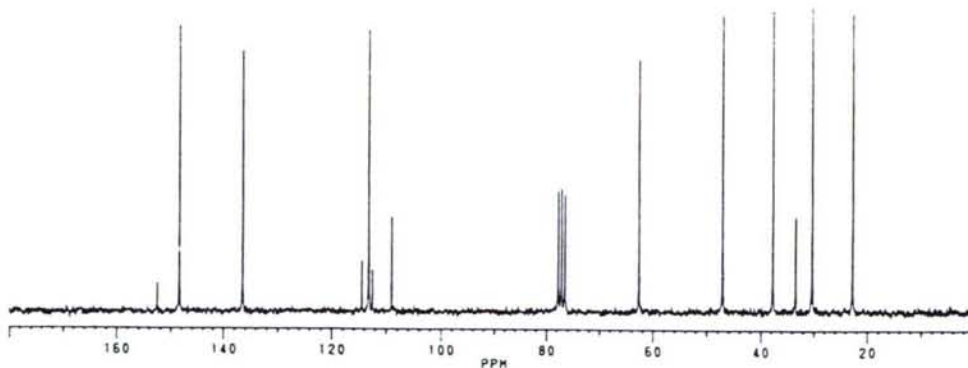
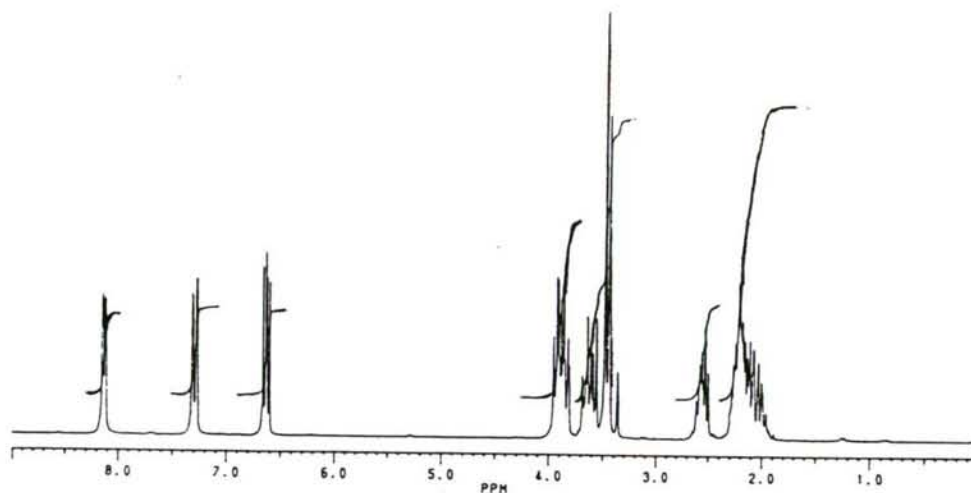


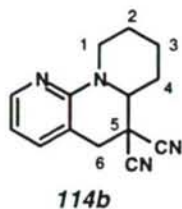
3-(2,2-dibenzoil)-2-piperidinipiridina (**126b**). RMN de ^1H : 1'45-1'54 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'20-3'22 (4H, m, NCH_2); 6'67 (1H, dd, $J = 4'8, 7'7$ Hz, CHCHN); 7'39-7'63 (8H, m, Ph, $\text{CH}=\text{C}$, CHCHCHN); 7'82-7'94 (4H, m, Ph); 8'16 (1H, dd, $J = 1'8, 4'8$ Hz, CHN). RMN de ^{13}C : 24'3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25'9 (NCH_2CH_2); 51'8 (NCH_2); 116'3 (CHCHN); 119'3 ($\text{CCH}=\text{C}$); 128'5, 128'8, 129'1, 129'3, 132'5, 133'8, 136'7, 137'3 (Ph); 138'4 (CHCHCHN); 138'7 ($\text{CH}=\text{C}$); 142'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 149'2 (CHN); 161'8 (NCN); 195'1, 196'2 (CO).



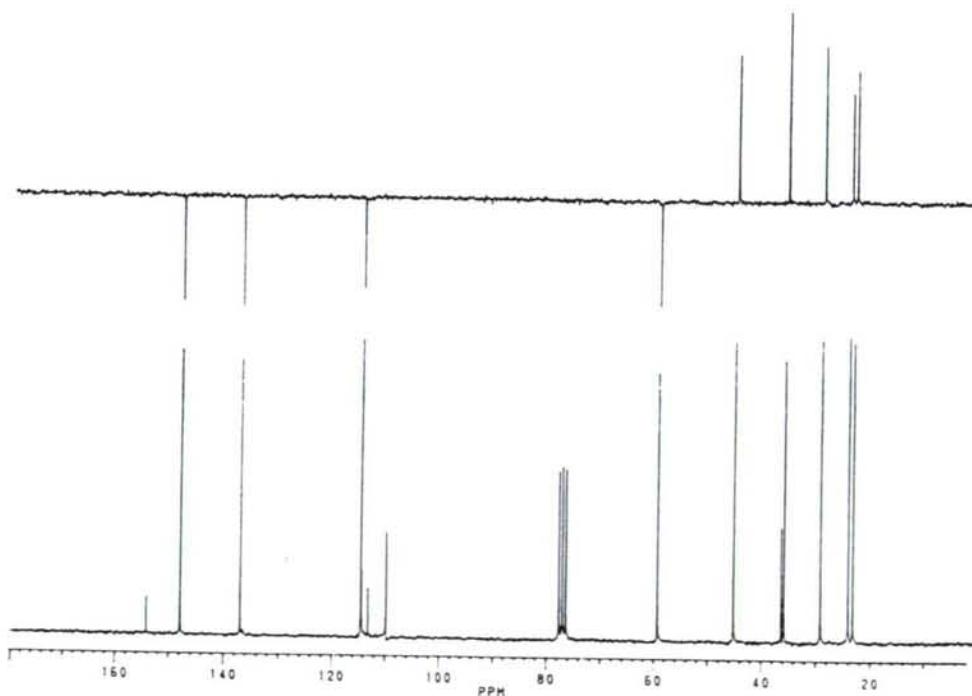
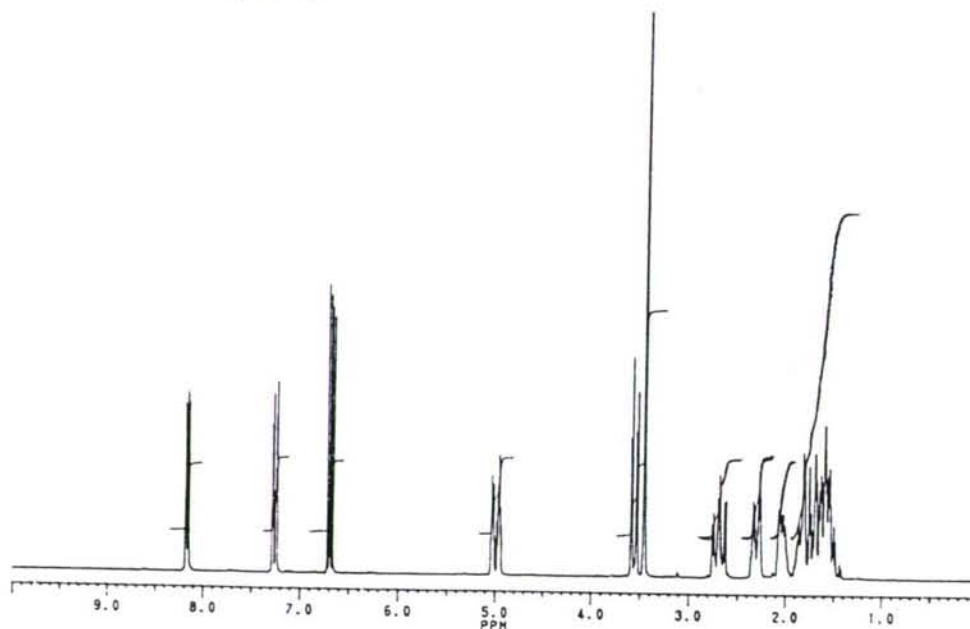
**114a**

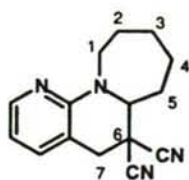
1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrollo[1,2-a][1.8]naftiridin-4,4-dicarbonitrilo (**114a**). RMN de ^1H : 1'99-2'28 (3H, m); 2'50-2'61 (1H, m); 3'40, 3'52 (2H, sistema AB, $J = 15'9$ Hz, H-5); 3'57-3'68 (1H, m); 3'80-3'95 (2H, m); 6'63 (1H, dd, $J = 5'0, 7'3$ Hz, H-7); 7'28 (1H, dd, $J = 1'8, 7'3$ Hz, H-6); 8'13 (1H, dd, $J = 1'8, 5'0$ Hz, H-8). RMN de ^{13}C : 22'6 (C-2); 30'3 (C-3); 33'3 (C-4); 37'6 (C-5); 47'0 (C-1); 62'6 (C-3a); 108'9 (C-5a); 112'4, 114'4 (CN); 113'1 (C-7); 136'4 (C-6); 148'3 (C-8); 152'4 (C-9a).



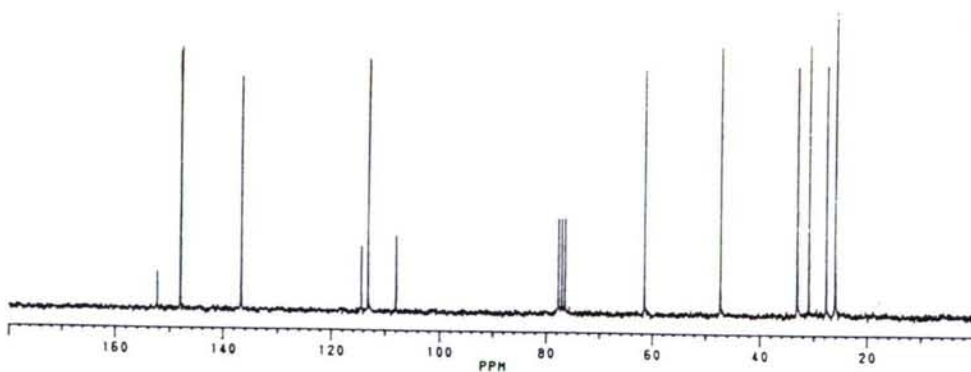
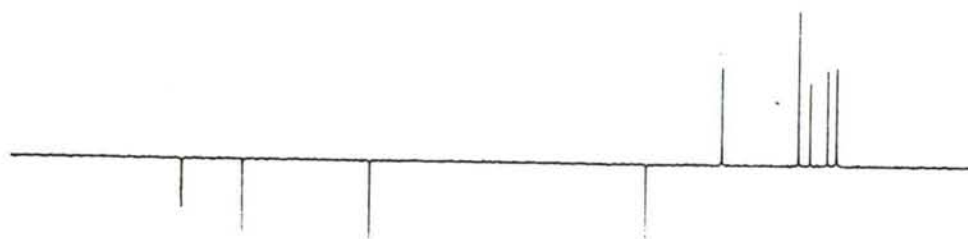
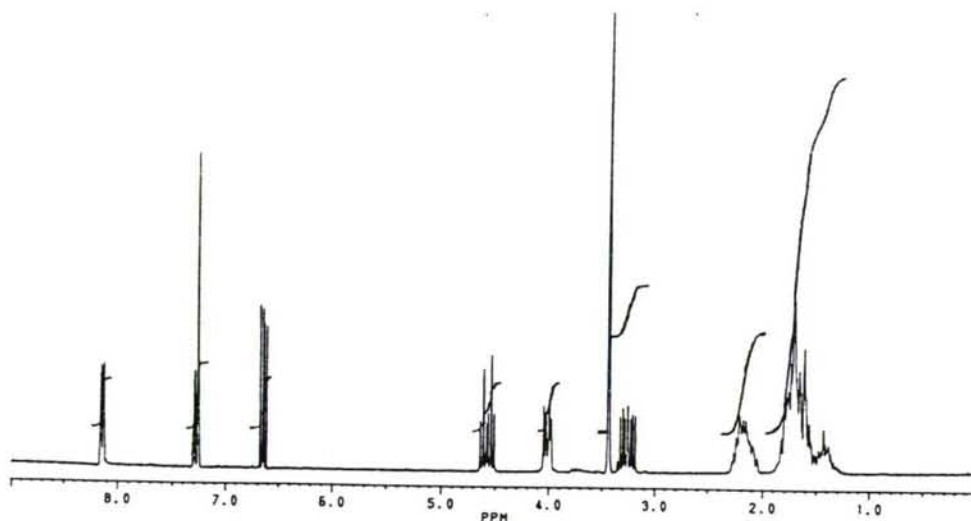


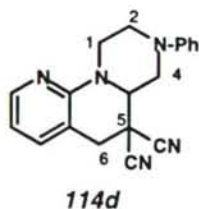
2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114b**). RMN de ^1H : 1'50-1'88 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'01-2'07 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'26-2'35 (1H, m, Hec-2); 2'62-2'76 (1H, m, Hax-1); 3'46 (2H, s, H-6); 3'55 (1H, dd, $J = 2'9$, 11'1 Hz, H-4a); 4'94-5'05 (1H, m, Hec-1); 6'90 (1H, dd, $J = 4'9$, 7'3 Hz, H-8); 7'27 (1H, dd, $J = 1'8$, 7'3 Hz, H-7); 8'17 (1H, dd, $J = 1'8$, 4'9 Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 23'3, 24'1 (C-2, C-3); 29'2 (C-4); 35'8 (C-6); 36'3 (C-5); 45'2 (C-1); 59'3 (C-4a); 109'8 (C-6a); 113'2, 114'4 (CN); 114'5 (C-8); 136'9 (C-7); 147'9 (C-9); 154'2 (C-10a).



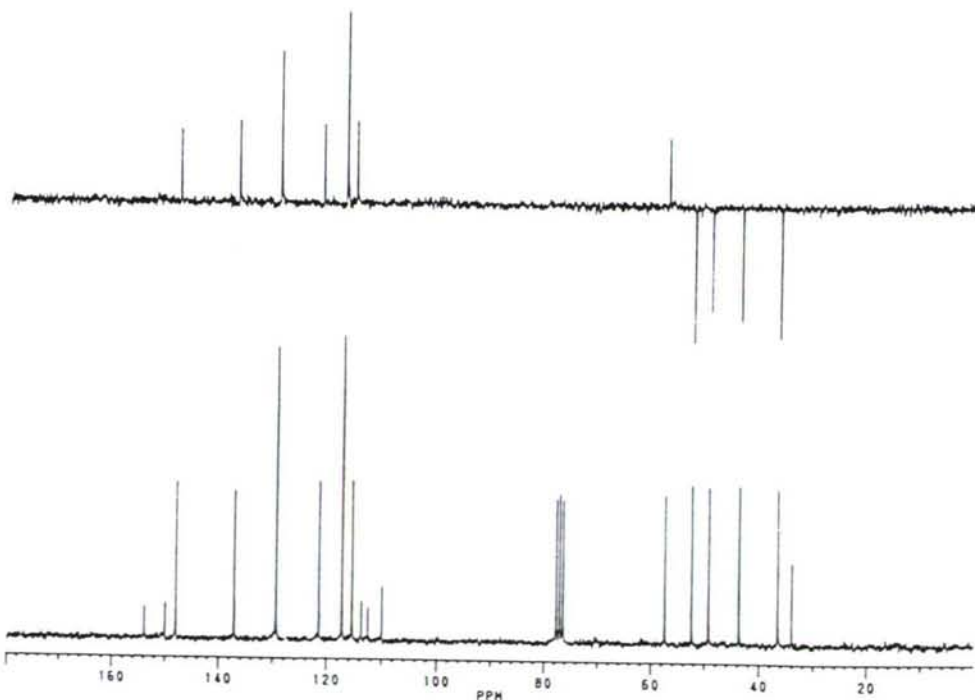
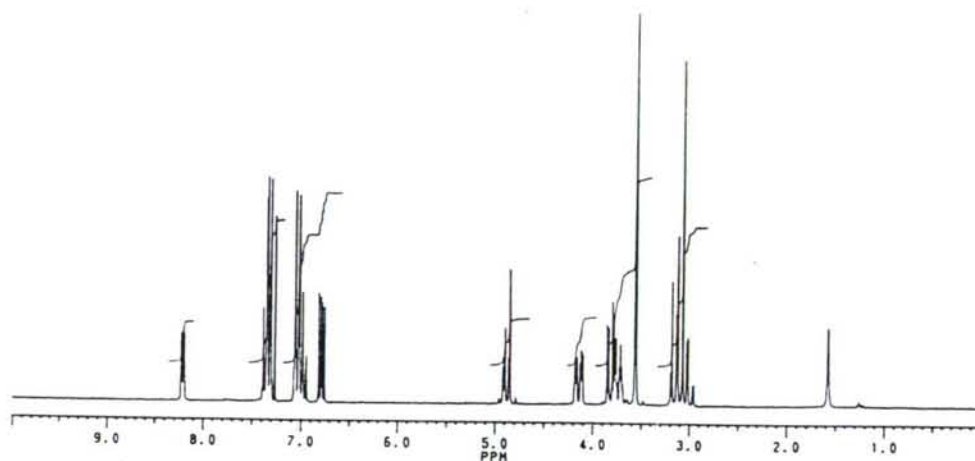
**114c**

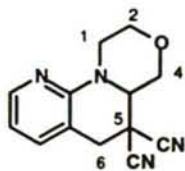
1,2,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-*a*][1,8]naftiridin-6,6-dicarbonitrilo (**114c**). RMN de ^1H : 1'34 -1'82, 2'05-2'27 (8H, m, H-2,3,4,5); 3'17-3'33 (1H, m, Hax-1); 3'44 (2H, s, H-7); 3'97-4'04 (1H, m, H-5a); 4'51-4'64 (1H, m, Hec-1); 6'65 (1H, dd, $J = 4'9, 7'3$ Hz, H-9); 7'27 (1H, dd, $J = 1'9, 7'3$ Hz, H-8); 8'13 (1H, dd, $J = 1'9, 4'9$ Hz, H-10). RMN de ^{13}C : 25'9, 26'1 (C-3, C-4); 27'7 (C-2); 30'9 (C-5); 33'0 (C-7); 33'1 (C-6); 47'3 (C-1); 61'5 (C-5a); 107'9 (C-7a); 113'2 (C-9); 114'3, 114'4 (CN); 136'7 (C-8); 148'1 (C-10); 152'3 (C-11a).



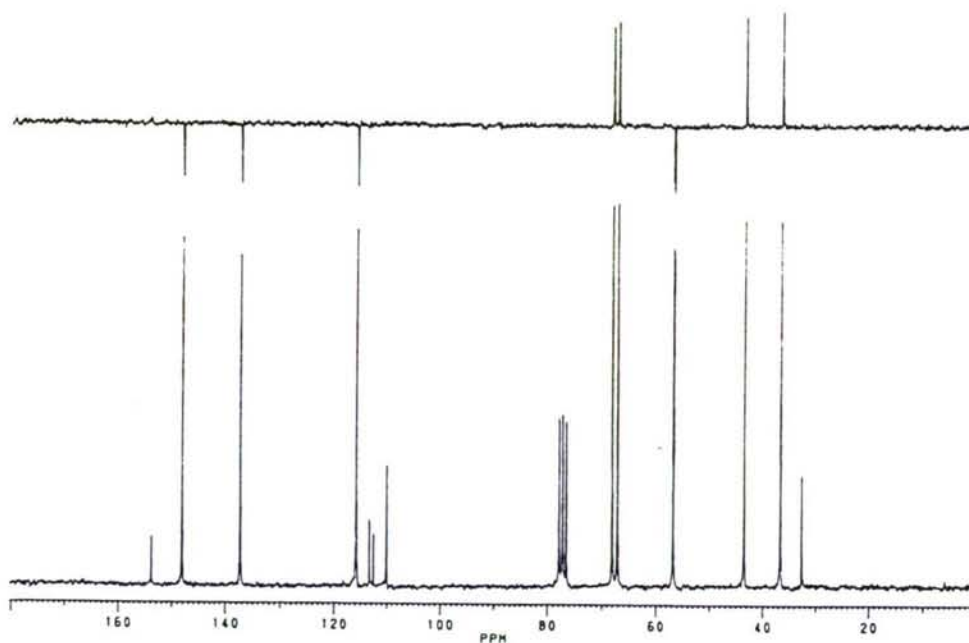
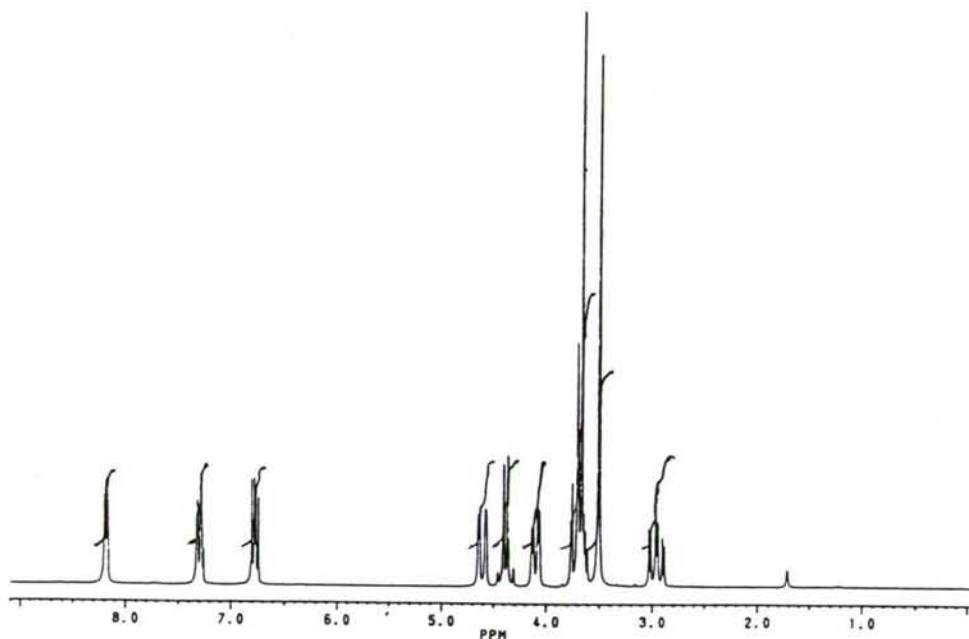


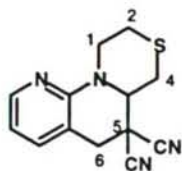
N-3-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114d**). RMN de ^1H : 2'95-3'19 (3H, m, Hax-1,2,4); 3'55 (2H, s, H-6); 3'68-3'85 (2H, m, Hec-2 ó 4, H-4a); 4'09-4'18 (1H, m, Hec-2 ó 4); 4'84-4'91 (1H, m, Hec-1); 6'74-6'80 (1H, m, $J = 4'9$, 7'4 Hz, H-8); 6'94-7'06 (3H, m, Ph); 7'25-7'39 (3H, m, Ph, H-7); 8'21 (1H, dd, $J = 1'7$, 4'9 Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 34'0 (C-5); 36'6 (C-6); 43'8, 49'3 (C-2, C-4); 52'5 (C-1); 57'5 (C-4a); 109'9 (C-6a); 112'6, 113'8 (CN); 115'5 (C-8); 137'1 (C-7); 148'1 (C-9); 153'9 (C-10a); 117'2, 121'4, 129'4, 150'1 (Ph).



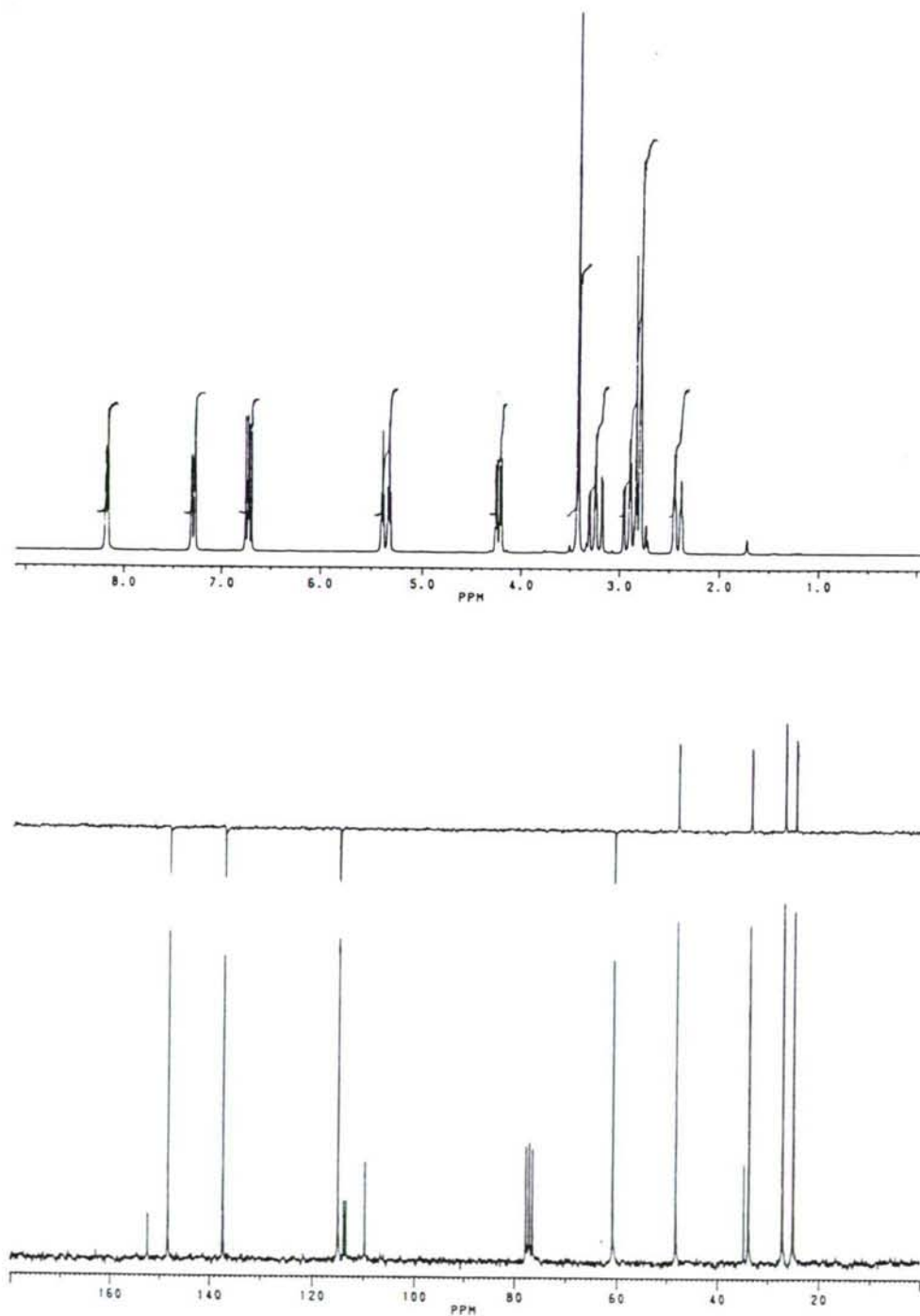
**114e**

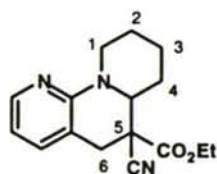
2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[4,3-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114e**). RMN de ^1H : 2'92-3'06 (1H, m, Hax-1); 3'53 (2H, s, H-6); 3'63-3'79 (3H, m, Hax-2,4 y Hec-4); 4'08-4'17 (1H, m, Hec-2); 4'33-4'48 (1H, m, H-4a); 4'59-4'67 (1H, m, Hec-1); 6'76-6'82 (1H, m, H-8); 7'26-7'36 (1H, m, H-7); 8'18-8'21 (1H, m, H-9). RMN de ^{13}C : 32'5 (C-5); 36'5 (C-6); 43'3 (C-1); 56'6 (C-4a); 67'0 (C-2); 67'9 (C-4); 109'9 (C-6a); 112'4, 113'2 (CN); 115'7 (C-8); 137'2 (C-7); 148'0 (C-9); 153'7 (C-10a).



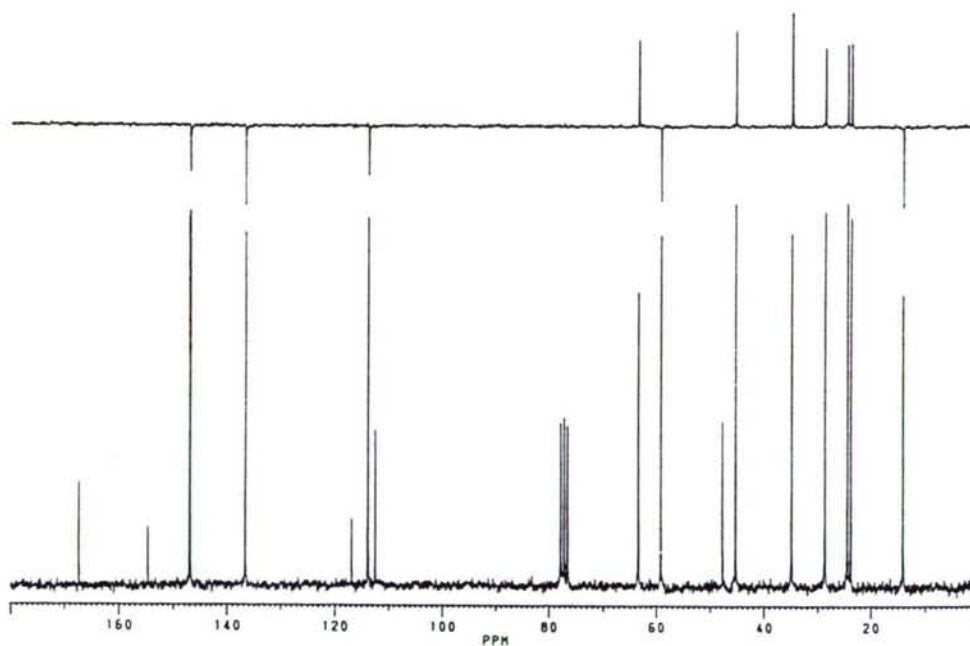
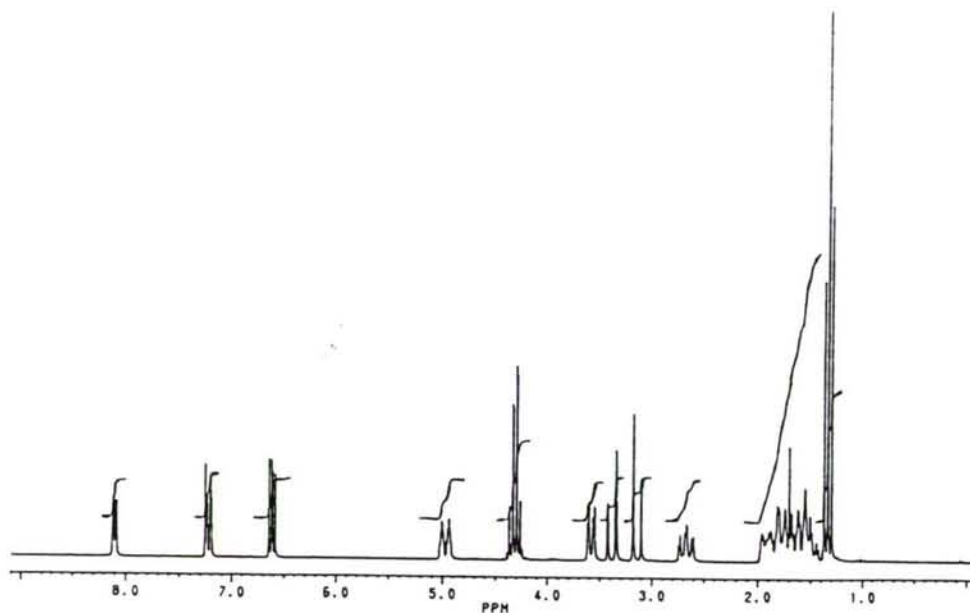
**114f**

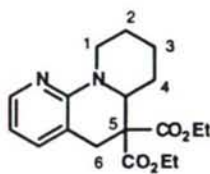
2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]tiazino[4,3-*a*][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**114f**). RMN de ^1H : 2'37-2'45 (1H, m, Hec-2); 2'79-2'97 (3H, m, Hax-2,4, Hec-4); 3'18-3'32 (1H, m, Hax-1); 3'43 (2H, s, H-6); 4'20-4'27 (1H, m, H-4a); 5'30-5'40 (1H, m, Hec-1); 6'70-6'76 (1H, m, H-8); 7'26-7'32 (1H, m, H-7); 8'16-8'19 (1H, m, H-9). RMN de ^{13}C : 25'1 (C-2); 27'1 (C-6); 33'8 (C-4); 34'7 (C-5); 48'2 (C-1); 60'8 (C-4a); 109'7 (C-6a); 113'4, 113'8 (CN); 114'9 (C-8); 137'4 (C-7); 148'3 (C-9); 152'4 (C-10a).



**127a**

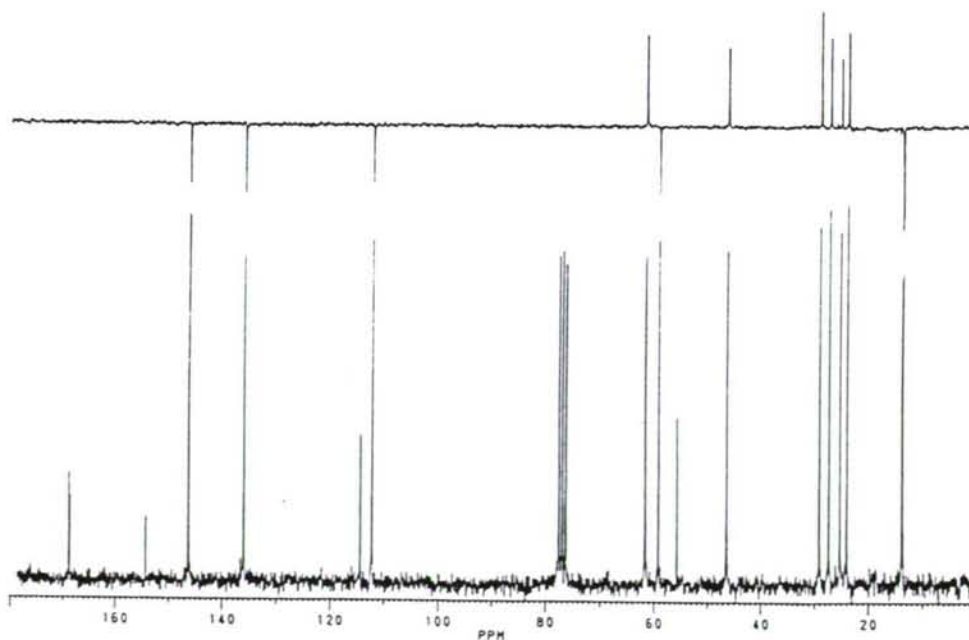
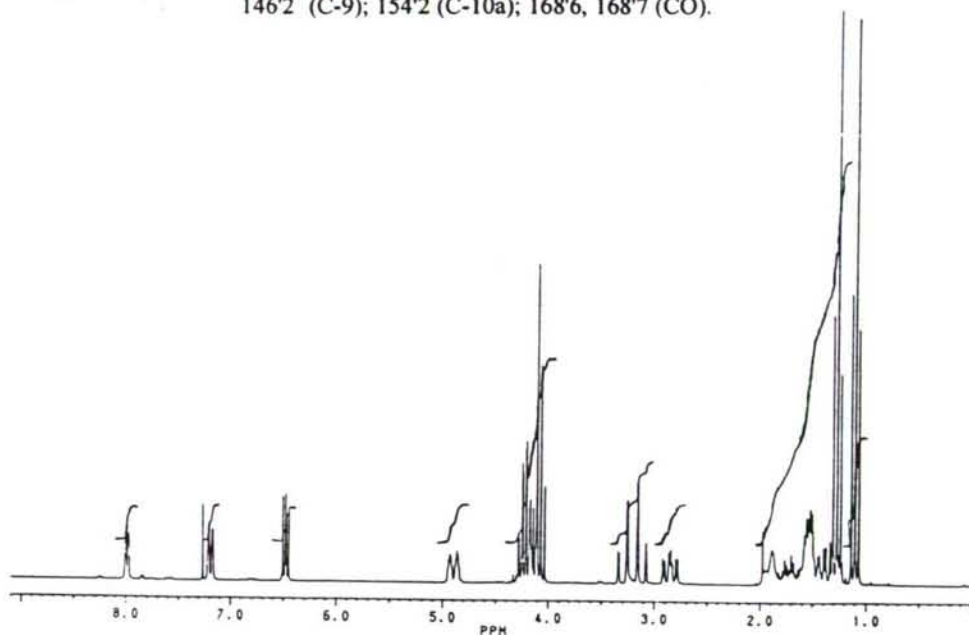
5-etoxicarbonil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-nitrilo (**127a**). RMN de ^1H : 1'34 (3H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 1'45-1'97 (6H, m, H-2,3,4); 2'61-2'73 (1H, m, Hax-1); 3'15, 3'39 (2H, sist AB, $J = 15'8$ Hz, H-6); 3'55-3'62 (1H, dd, $J = 2'8, 10'8$ Hz, H-4a); 4'32 (2H, c, $J = 7'1$ Hz, OCH_2); 4'94-5'02 (1H, m, Hec-1); 6'62 (1H, dd, $J = 4'9, 7'3$ Hz, H-8); 7'23 (1H, dd, $J = 1'7, 7'3$ Hz, H-7); 8'11 (1H, dd, $J = 1'7, 4'9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 14'0 (CH_3); 23'6, 24'3 (C-2, C-3); 28'6 (C-4); 34'8 (C-6); 45'3 (C-1); 47'6 (C-5); 59'1 (C-4a); 63'4 (OCH_2); 112'5 (C-6a); 113'8 (C-8); 116'8 (CN); 136'6 (C-7); 147'0 (C-9); 154'7 (C-10a); 167'3 (CO).

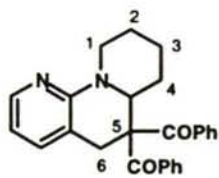




127b

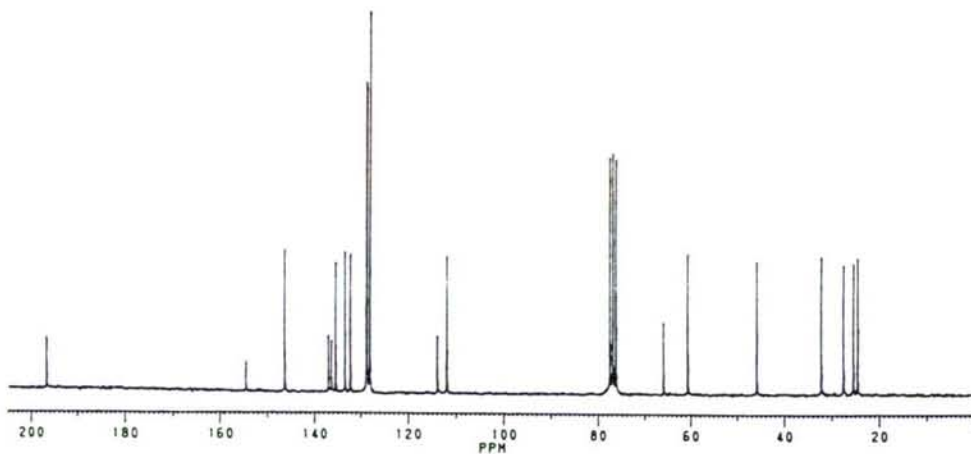
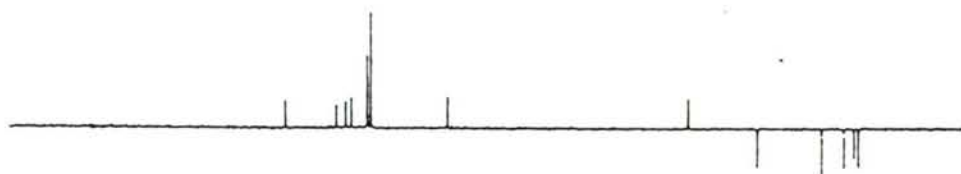
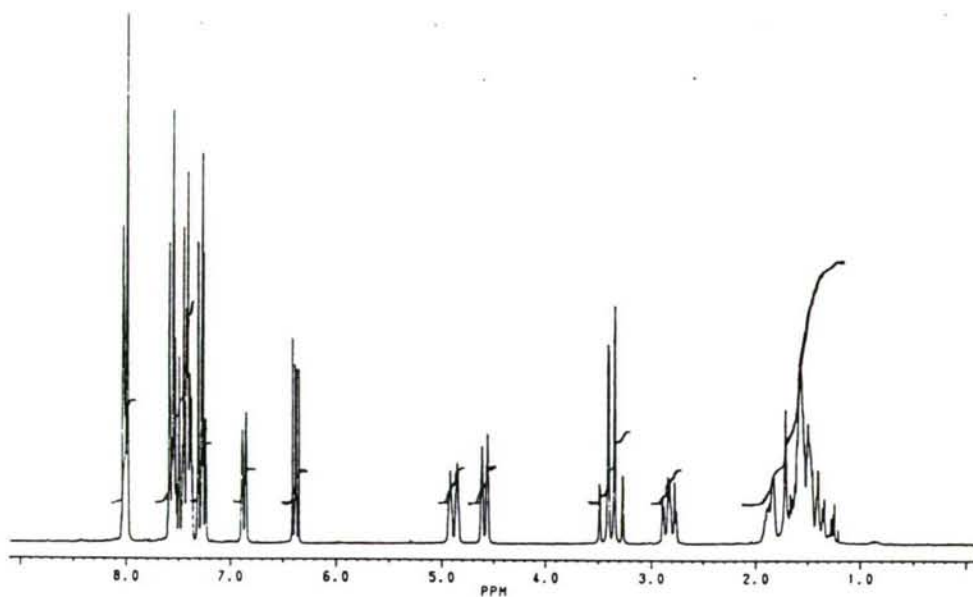
2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5-dietoxycarbonilo (127b). RMN de ^1H : 1'11 (3H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 1'27 (3H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 1'22-1'98 (6H, m, H-2,3,4); 2'78-2'92 (1H, m, Hax-1); 3'12, 3'30 (2H, sist AB, $J = 15'1$ Hz, H-6); 4'03-4'28 (5H, m, OCH_2 , H-4a); 4'84-4'94 (1H, m, Hec-1); 6'47 (1H, dd, $J = 4'9$, $7'1$ Hz, H-8); 7'19 (1H, d, $J = 7'1$ Hz, H-7); 7'99 (1H, d, $J = 4'9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 13'7, 13'8 (CH_3); 24'0, 25'3 (C-2, C-3); 27'3 (C-4); 29'1 (C-6); 46'3 (C-1); 55'6 (C-5); 59'1 (C-4a); 61'6, 61'7 (OCH_2); 112'2 (C-6a); 114'3 (C-8); 135'9 (C-7); 146'2 (C-9); 154'2 (C-10a); 168'6, 168'7 (CO).

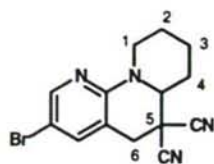




127c

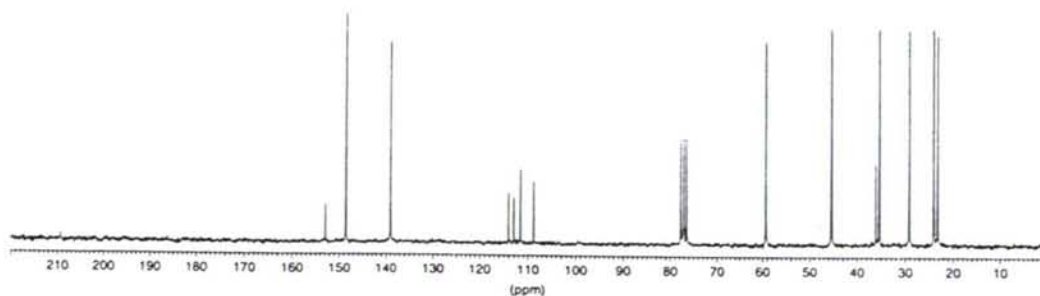
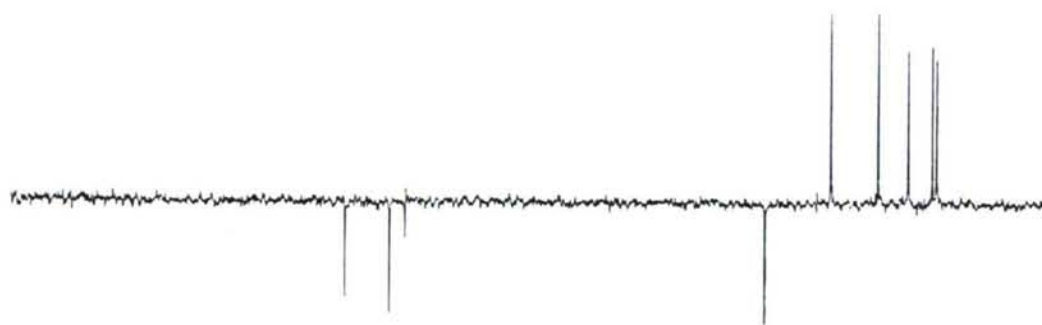
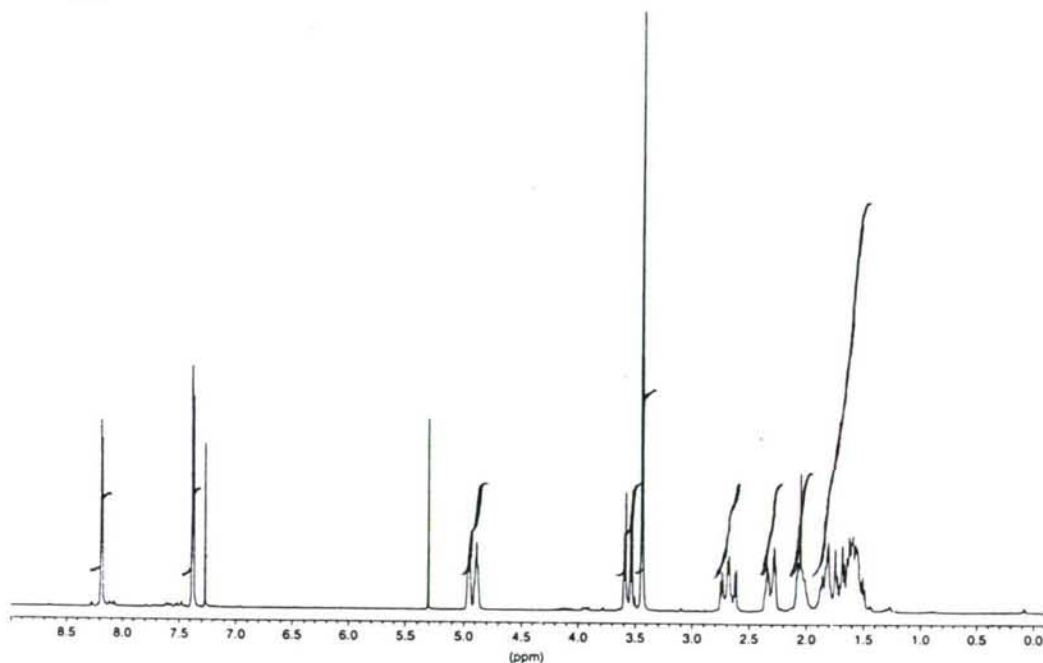
2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5-dibenzoilo (127c). RMN de ^1H : 1'21-1'89 (6H, m, H-2,3,4); 2'75-2'91 (1H, m, Hax-1); 3'30, 3'45 (2H, sist AB, $J = 15.8$ Hz, H-6); 4'56-4'61 (1H, m, H-4a); 4'85-4'92 (1H, m, Hec-1); 6'38 (1H, dd $J = 5.0, 7.2$ Hz, H-8); 6'87 (1H, d, $J = 7.2$ Hz, H-7); 7'24-7'32 (2H, m, Ph); 7'37- 7'59 (6H, m, Ph); 7'98-8'03 (3H, m, Ph, H-9). RMN de ^{13}C : 24'7, 25'6 (C-2, C-3); 27'7 (C-4); 32'4 (C-6); 46'1 (C-1); 60'8 (C-4a); 66'0 (C-5); 112'1 (C-8); 114'1 (C-6a); 128'3, 128'9, 129'0, 132'4, 133'6, 136'5, 137'1 (Ph); 135'6 (C-7); 146'5 (C-9); 154'7 (C-10a); 196'7, 196'8 (CO).

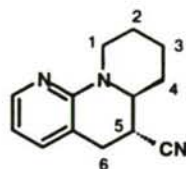




136

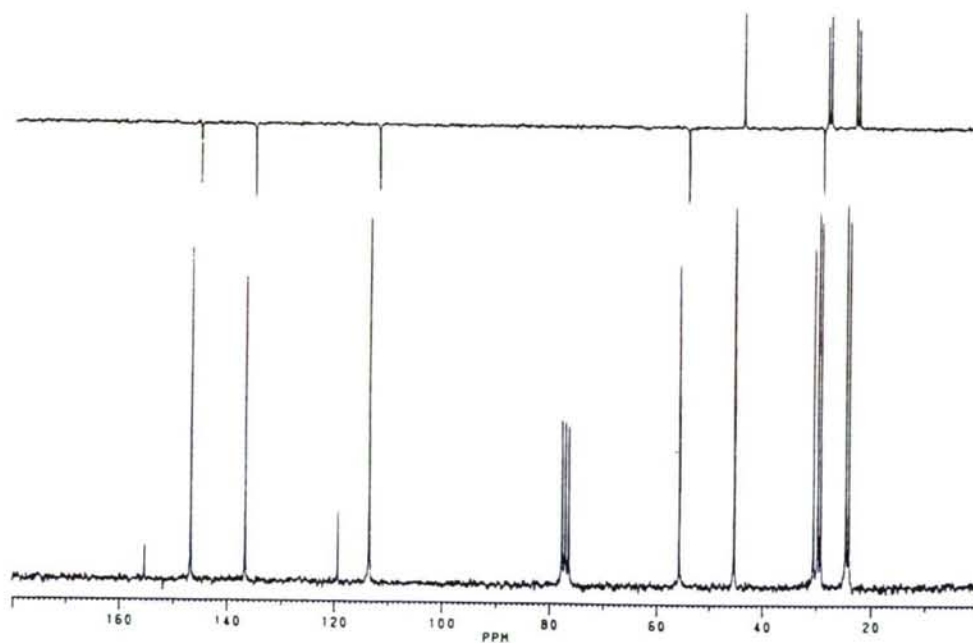
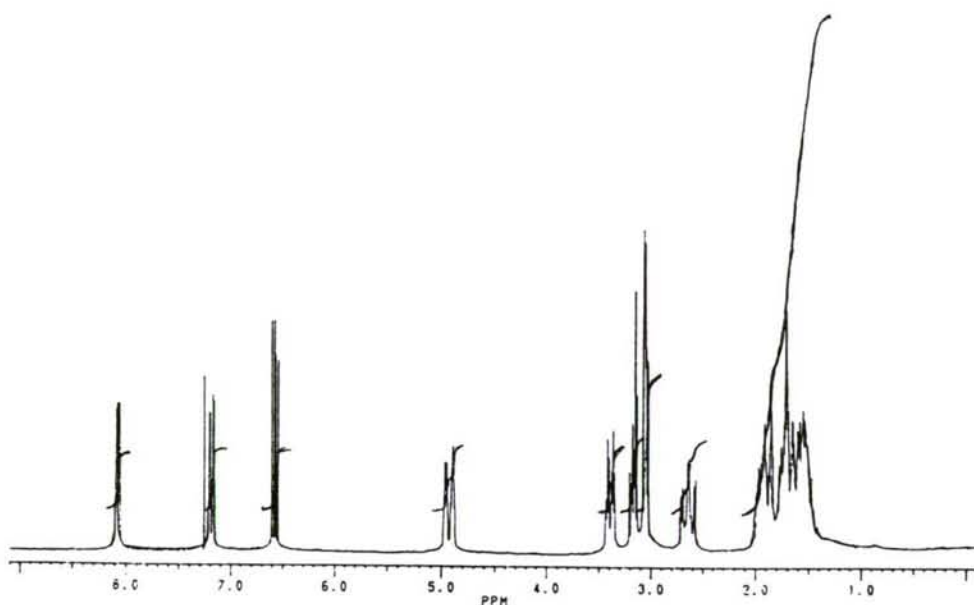
8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahydro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (*136*). RMN de ^1H : 1'49-1'88 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'05-2'07 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'27-2'34 (1H, m, Hec-2); 2'61-2'76 (1H, m, Hax-1); 3'44 (2H, s, H-6); 3'52-3'60 (1H, dd, $J = 2'9, 11'0$ Hz, H-4a); 4'89-4'96 (1H, m, Hec-1); 7'37-7'39 (1H, m, H-7); 8'18 (1H, d, $J = 2'44$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 23'2, 24'1 (C-2, C-3); 29'1 (C-4); 35'4 (C-6); 36'1 (C-5); 45'4 (C-1); 59'3 (C-4a); 108'9 (C-6a); 111'6 (C-8); 112'0, 114'1 (CN); 139'0 (C-7); 148'6 (C-9); 152'9 (C-10a).

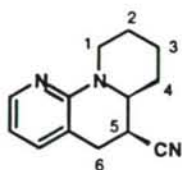




4a,5-trans-137

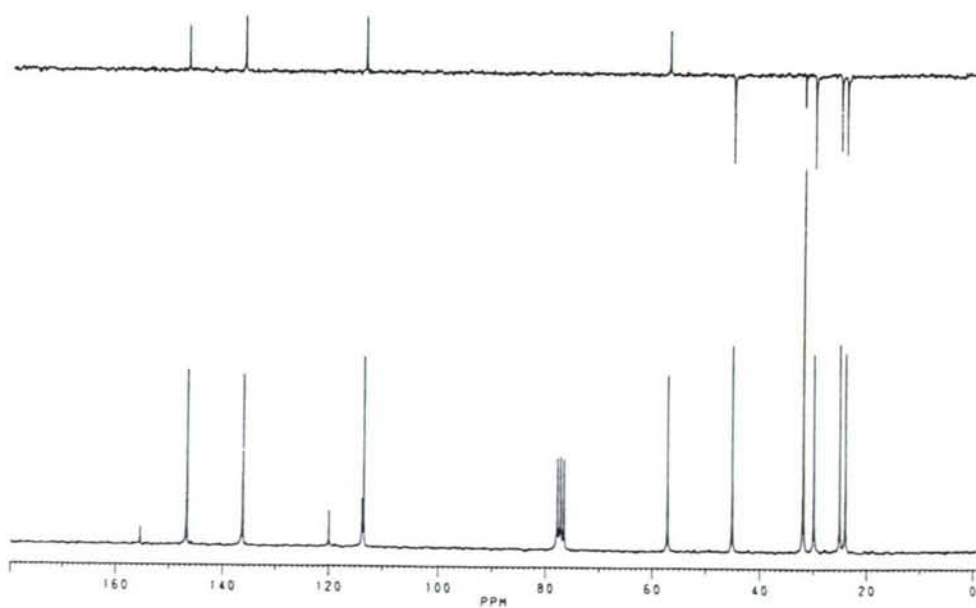
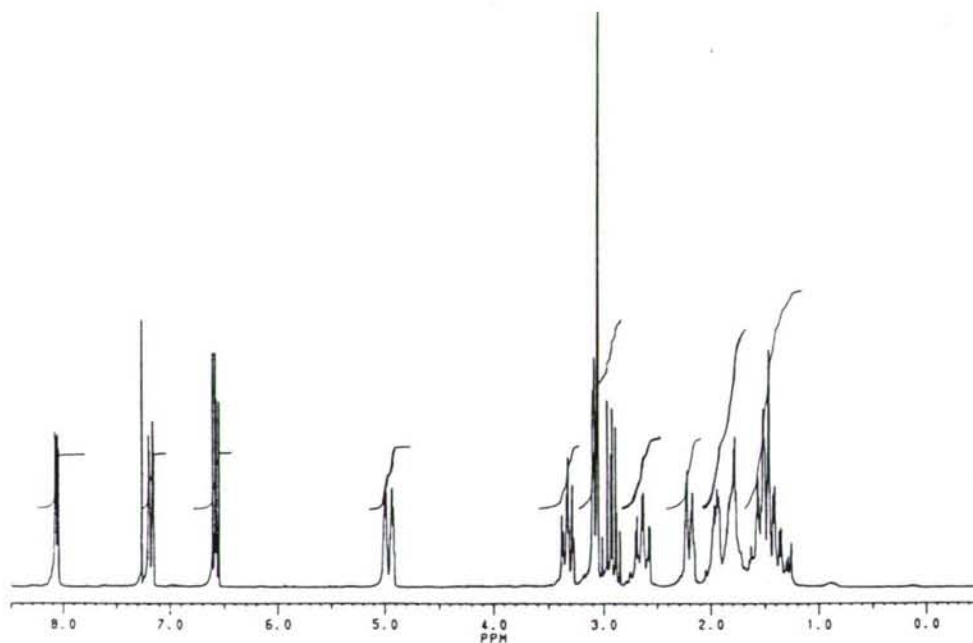
4a,5-trans-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (137). RMN de ^1H : 1'47-1'79 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 1'86-2'05 (2H, m, Hec-2, Hec-3 ó 4); 2'60-2'73 (1H, m, Hax-1); 3'05-3'15 (2H, m, H-6); 3'17-3'22 (1H, m, H-5); 3'37-3'45 (1H, m, H-4a); 4'91-4'98 (1H, m, Hec-1); 6'59 (1H, dd, $J = 4'9, 7'3$ Hz, H-8); 7'21 (1H, dd, $J = 1'7, 7'3$ Hz, H-7); 8'09 (1H, dd, $J = 1'7, 4'9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'0, 24'5 (C-2, C-3); 29'1 (C-4); 29'7 (C-6); 30'5 (C-5); 45'3 (C-1); 55'7 (C-4a); 113'4 (C-8); 119'3 (C-6a); 119'4 (CN); 136'6 (C-7); 146'8 (C-9); 155'3 (C-10a).

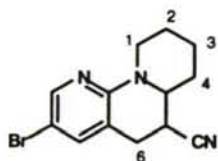




4a,5-cis-137

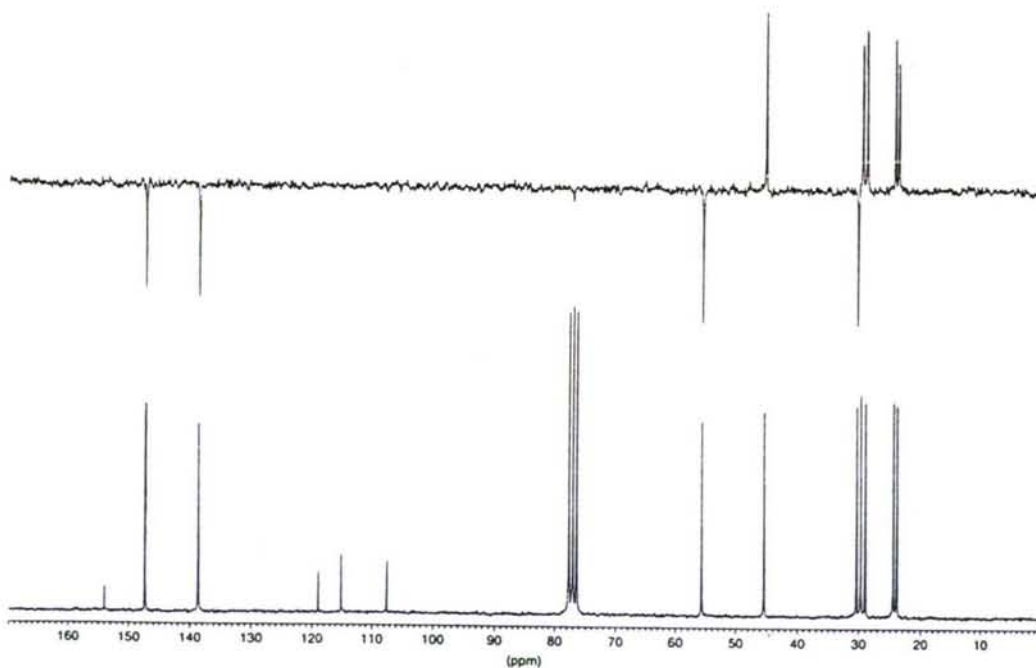
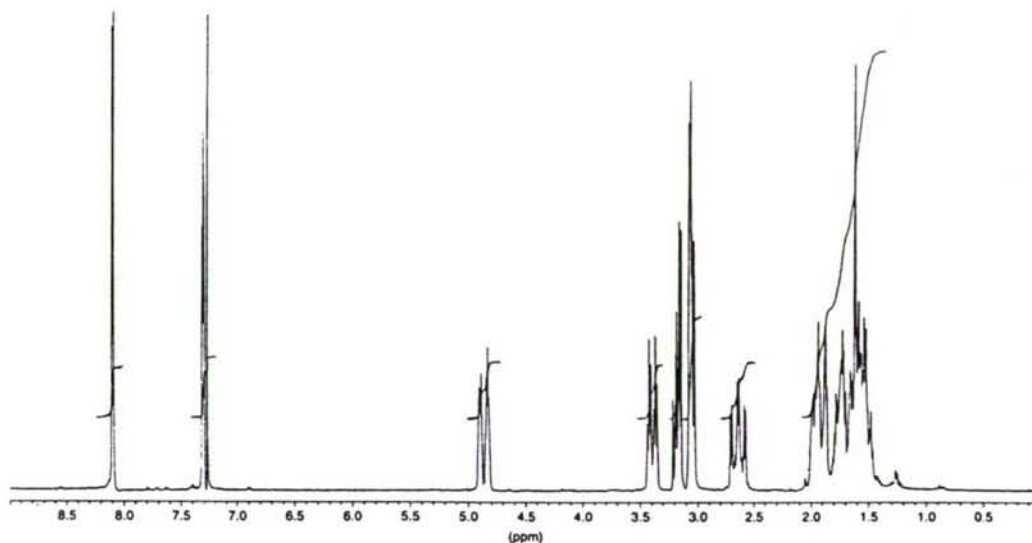
4a,5-cis-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (137). RMN de ^1H : 1'35-1'73 (3H, m, Hax-2,3,4); 1'76-1'86 (1H, m, Hec-3 ó 4); 1'92-1'99 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'16-2'25 (1H, m, Hec-2); 2'57-2'71 (1H, m, Hax-1); 2'85-3'01 (1H, m, Hax-5); 3'06-3'10 (2H, m, H-6); 3'27-3'38 (1H, m, H-4a); 4'92-5'01 (1H, m, Hec-1); 6'58 (1H, dd, $J = 4'9, 7'2$ Hz, H-8); 7'18 (1H, dd, $J = 1'8, 7'2$ Hz, H-7); 8'07 (1H, dd, $J = 1'8, 4'9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 23'9, 24'9 (C-2, C-3); 29'8 (C-4); 31'8 (C-6); 31'9 (C-1); 45'0 (C-5); 57'1 (C-4a); 113'4 (C-8); 113'8 (CN); 119'9 (C-6a); 136'2 (C-7); 146'7 (C-9); 155'4 (C-10a).

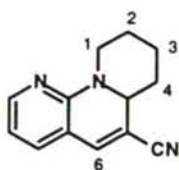




138

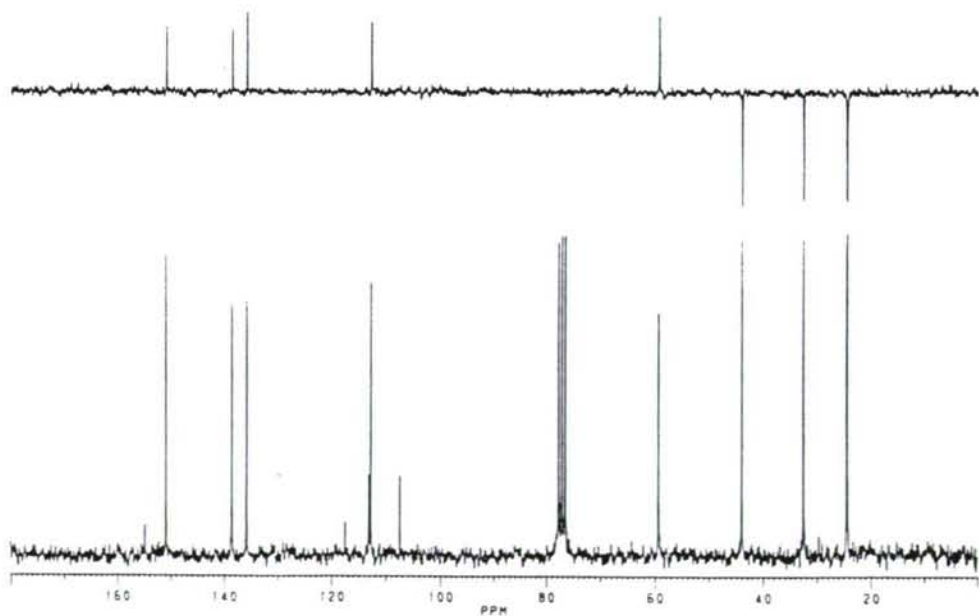
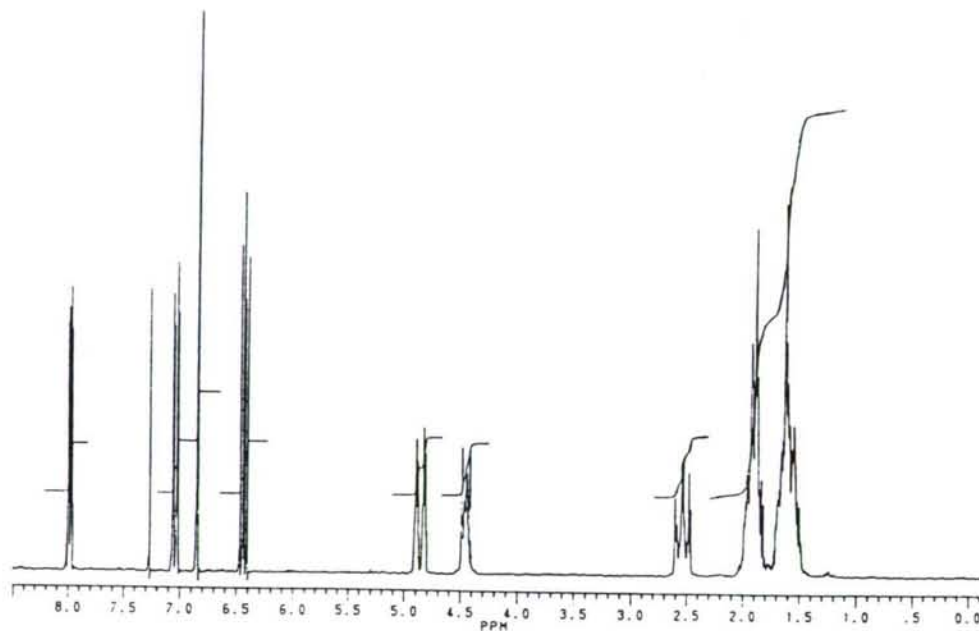
8-bromo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (*138*). RMN de ^1H : 1'42-2'05 (6H, m, H-2,3,4); 2'57-2'71 (1H, m, Hax-1); 2'95-3'07 (1H, m, H-6); 3'14-3'22 (1H, m, H-5); 3'35-3'44 (1H, m, H-4a); 4'84-4'90 (1H, m, Hec-1); 7'29-7'31 (1H, m, H-7); 8'09 (1H, d, $J = 2'44$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 23'9, 24'5 (C-2, C-3); 29'0 (C-4); 29'7 (C-6); 30'4 (C-5); 45'4 (C-1); 55'7 (C-4a); 107'5 (C-6a); 115'1 (C-8); 118'9 (CN); 138'6 (C-7); 147'4 (C-9); 154'0 (C-10a).

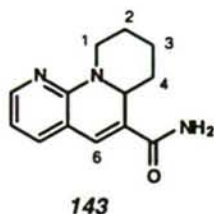




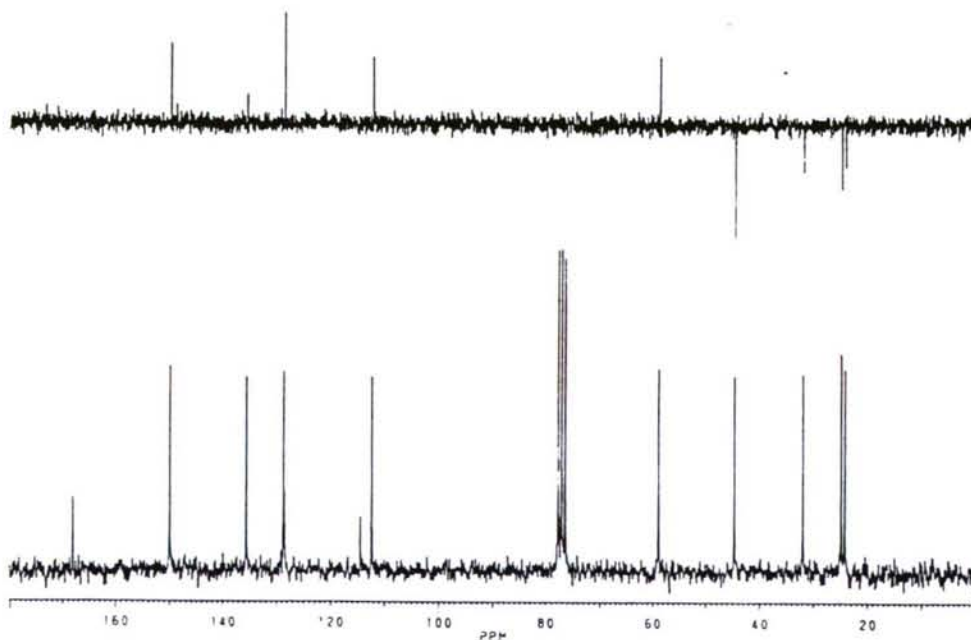
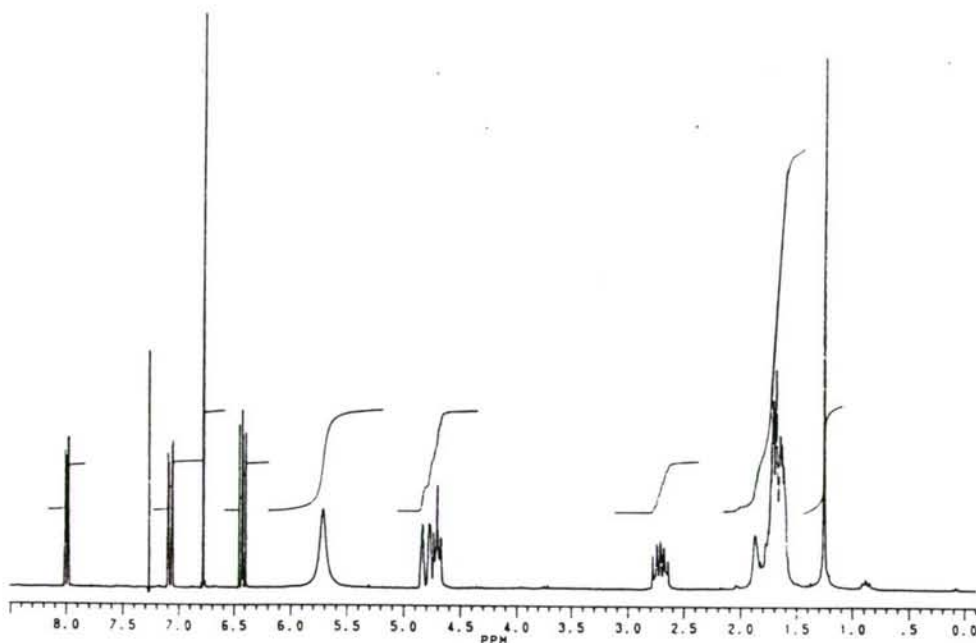
139

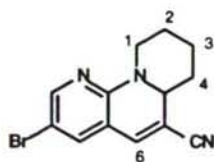
2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (139). RMN de ^1H : 1'45-1'75 (3H, m, Hax-2,3,4); 1'77-2'05 (3H, m, Hec-2,3,4); 2'48-2'62 (1H, m, Hax-1); 4'23-4'50 (1H, m, H-4a); 4'82-4'90 (1H, m, Hec-1); 6'44 (1H, dd, $J = 5'0, 7'2$ Hz, H-8); 6'85 (1H, s, H-6); 7'05 (1H, dd, $J = 1'9, 7'2$ Hz, H-7); 7'99 (1H, dd, $J = 1'9, 5'0$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'3, 24'5 (C-2, C-3); 32'5 (C-4); 43'9 (C-1); 59'3 (C-4a); 107'4 (C-6a); 112'8 (C-8); 113'2 (CN); 117'5 (C-5); 135'9, 138'6 (C-6, C-7); 150'9 (C-9); 155'0 (C-10a).





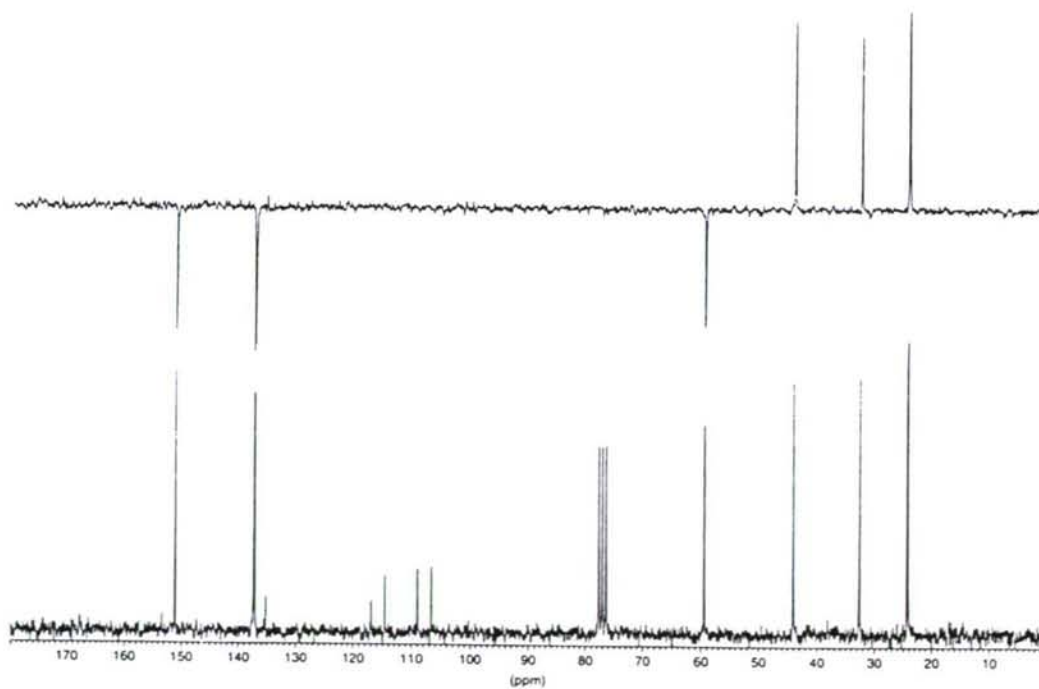
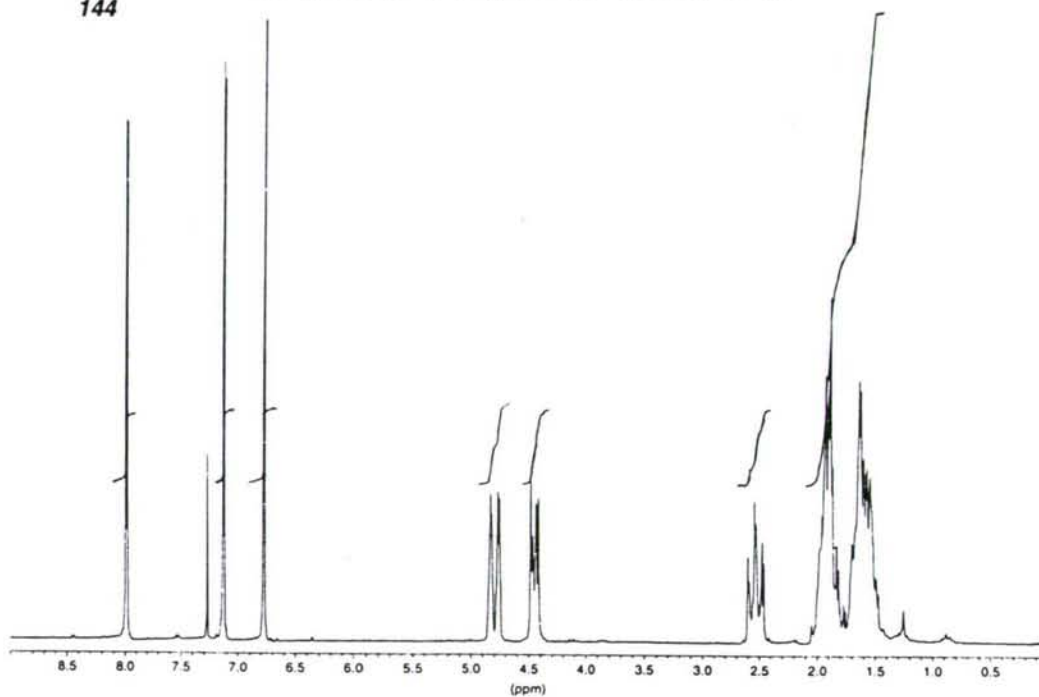
2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-carboxiamida (143). RMN de ^1H : 1'62-1'88 (6H, m, H-2,3,4); 2'64-2'78 (1H, m, Hax-1); 4'67-4'73 (1H, m, Hec-1); 4'77-4'83 (1H, m, H-4a); 5'71 (2H, sa, NH_2); 6'43 (1H, dd, $J = 5'0, 7'2$ Hz, H-8); 6'79 (1H, s, H-6); 7'08 (1H, dd, $J = 1'9, 7'2$ Hz, H-7); 7'99 (1H, dd, $J = 1'9, 5'0$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'1, 24'8 (C-2, C-3); 31'9 (C-4); 44'7 (C-1); 58'8 (C-4a); 112'3 (C-8); 114'4 (C-6a); 128'5 (C-5); 128'7 135'6 (C-6, C-7); 150'0 (C-9); 155'4 (C-10a); 168'0 (CO).

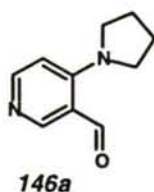




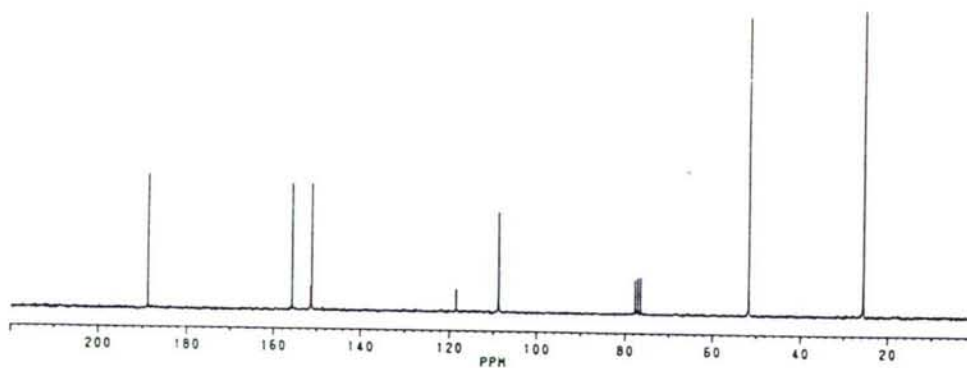
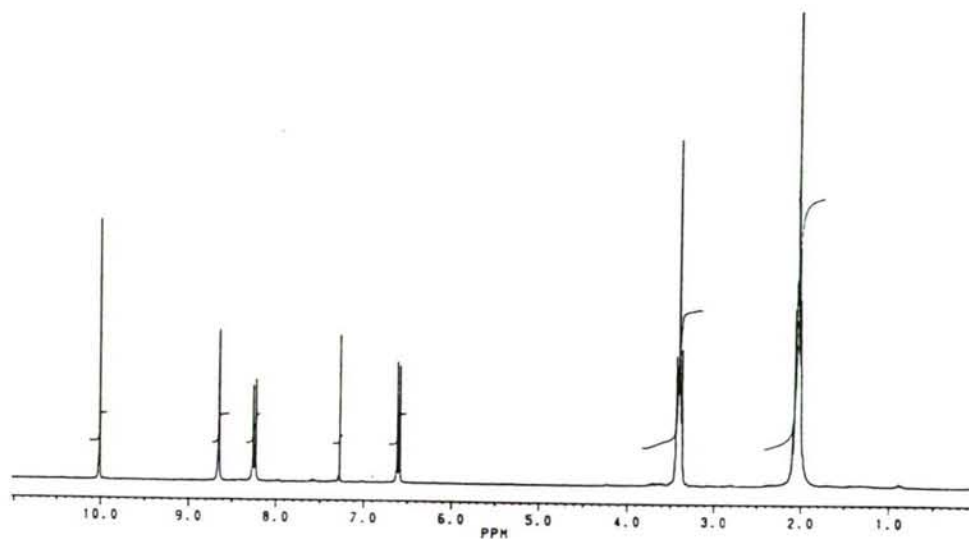
144

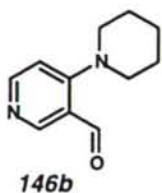
8-bromo-2,3,4,4a-tetrahydro-1H-pirido[1,2-a][1,8]naftiridin-5-carbonitrilo (**144**). RMN de ^1H : 1'55-1'77, 1'82-1'93 (6H, m, H-2,3,4); 2'46-2'61 (1H, m, Hax-1); 4'42-4'44 (1H, m, H-4a); 4'47-4'83 (1H, m, Hec-1); 6'67 (1H, s, H-6); 7'12 (1H, d, $J = 2'44$ Hz, H-7); 7'98 (1H, d, $J = 2'44$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'3, 24'4 (C-2, C-3); 32'6 (C-4); 44'1 (C-1); 59'5 (C-4a); 106'7 (C-6a); 109'7 (C-8); 114'7 (CN); 117'0 (C-5); 135'2, 137'2 (C-6, C-7); 137'4 (C-9); 151'1 (C-10a).



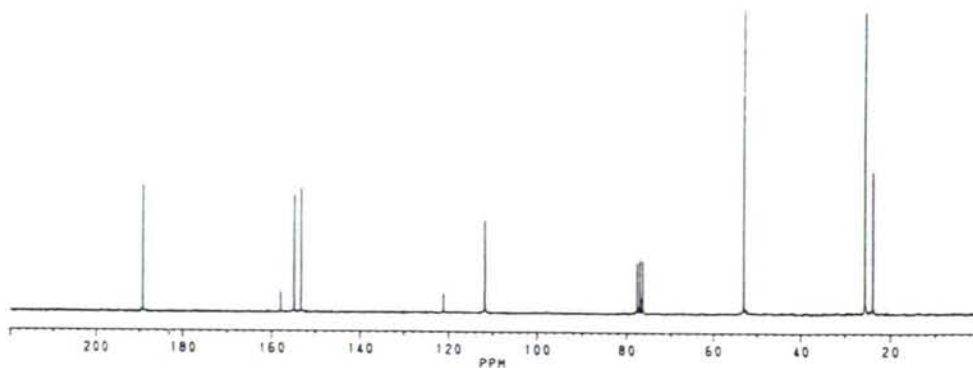
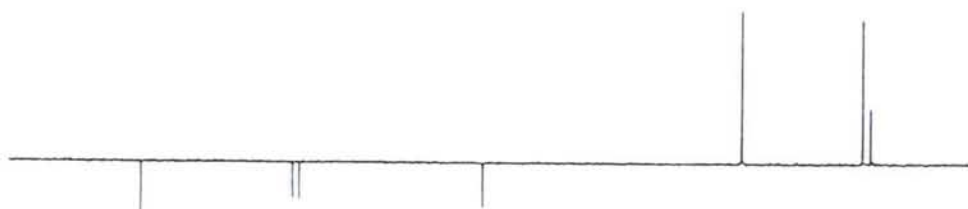
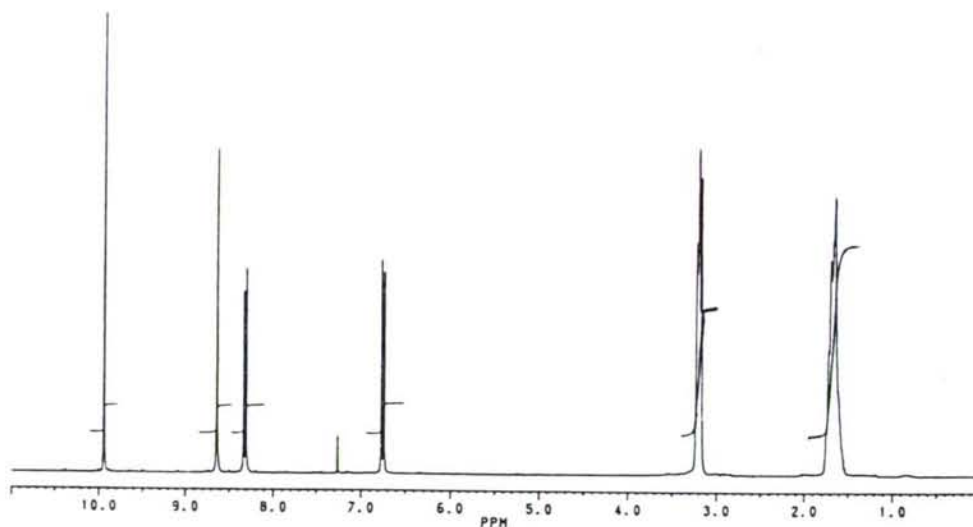


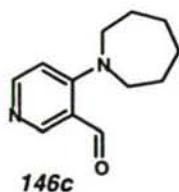
3-formil-4-(1-pirrolidinil)piridina (**146a**). RMN de ^1H : 2'00-2'09 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'36-3'43 (4H, m, NCH_2); 6'61 (1H, d, $J = 6'2$ Hz, CHCHN); 8'24 (1H, d, $J = 6'2$ Hz, CHN); 8'64 (1H, s, NCHCCHO); 10'01 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 25'5 (NCH_2CH_2); 51'7 (NCH_2); 108'7 (CHCHN); 118'4 (CCHO); 151'2 (NCHCCHO); 151'4 (NCCCHO); 155'6 (CHNCHCCHO); 188'8 (CHO).



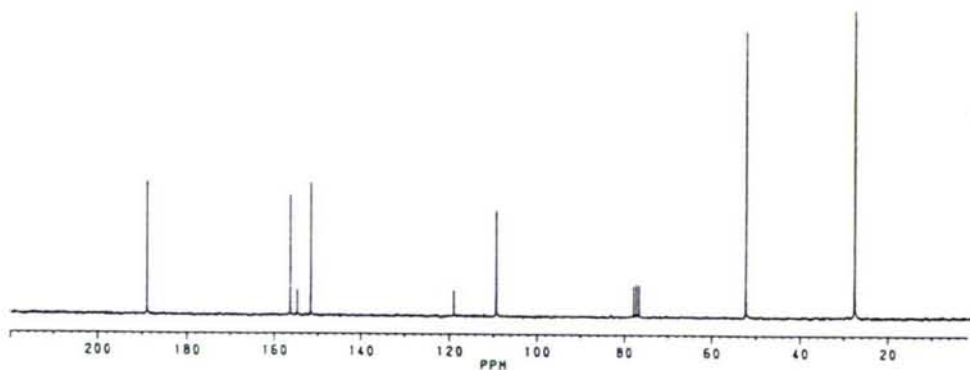
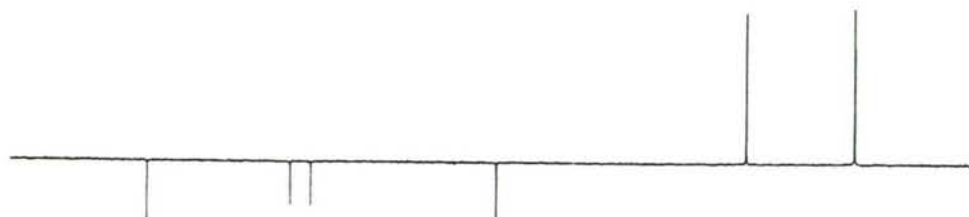
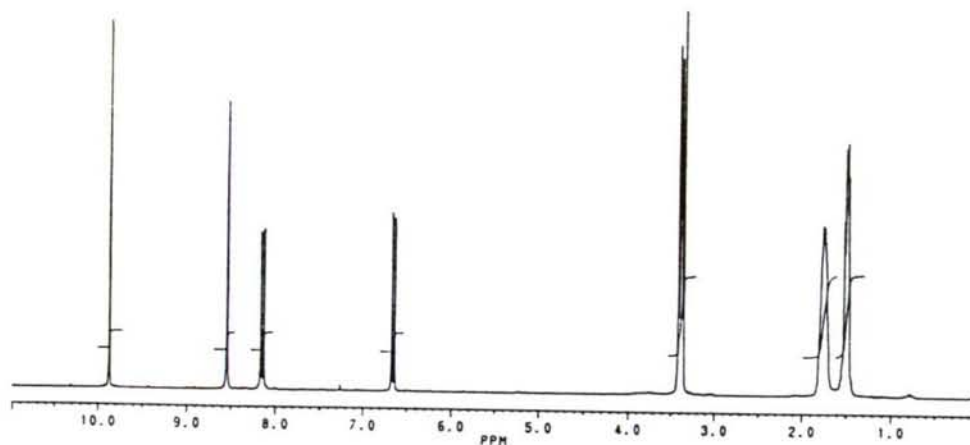


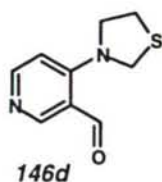
3-formil-4-piperidinpiridina (**146b**). RMN de ^1H : 1'63-1'82 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'25-3'30 (4H, m, NCH_2); 6'82 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 8'39 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'72 (1H, s, NCHCCHO); 10'01 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 23'7 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25'5 (NCH_2CH_2); 52'9 (NCH_2); 111'7 (CHCHN); 121'1 (CCHO); 153'3 (NCHCCHO); 154'8 (CHCHN); 158'0 (NCCCHO); 189'2 (CHO).



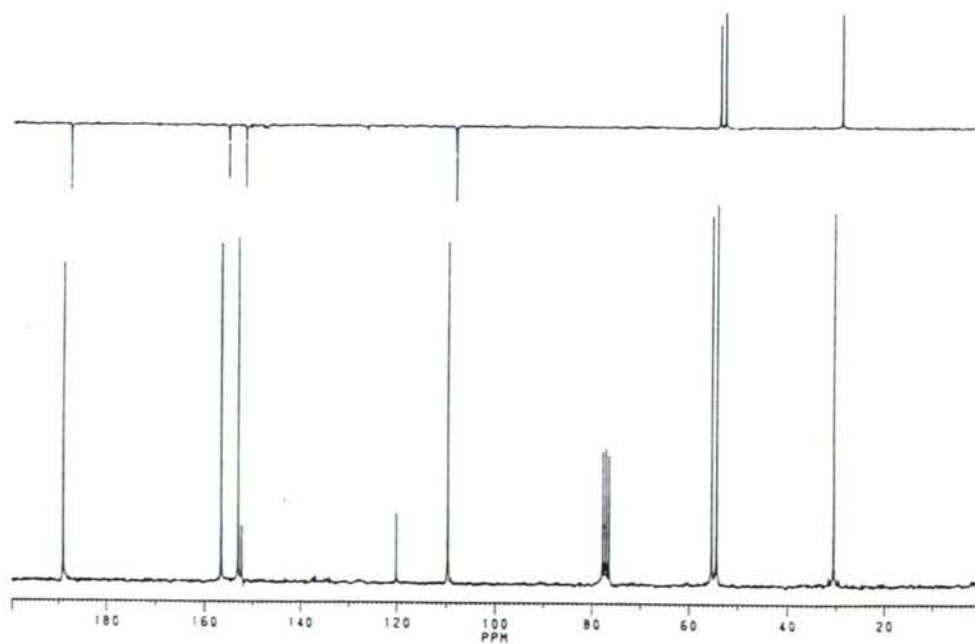
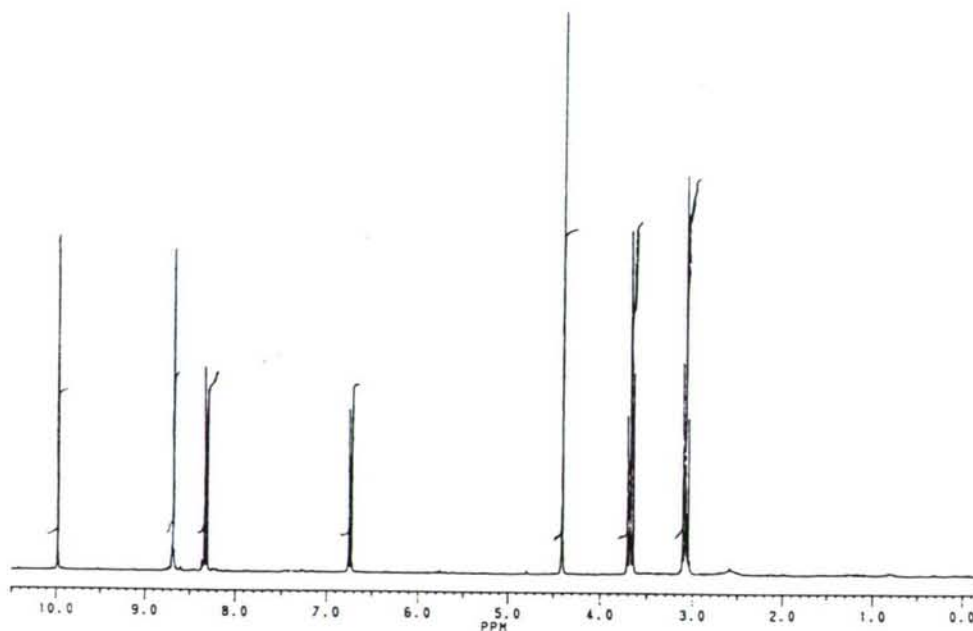


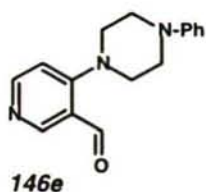
3-formil-4-(1-perhidroazepinil)piridina (**146c**). RMN de ^1H : 1'47-1'52 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'74-1'76 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'39 (4H, t, $J = 5'6$, NCH_2); 6'66 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 8'14 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHN); 8'55 (1H, s, NCHCCHO); 9'87 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 27'6 (NCH_2CH_2); 52'3 (NCH_2); 109'2 (CHCHN); 118'9 (CCHO); 151'5 (NCHCCHO); 154'6 (CHCHN); 156'2 (NCCCHO); 188'8 (CHO).



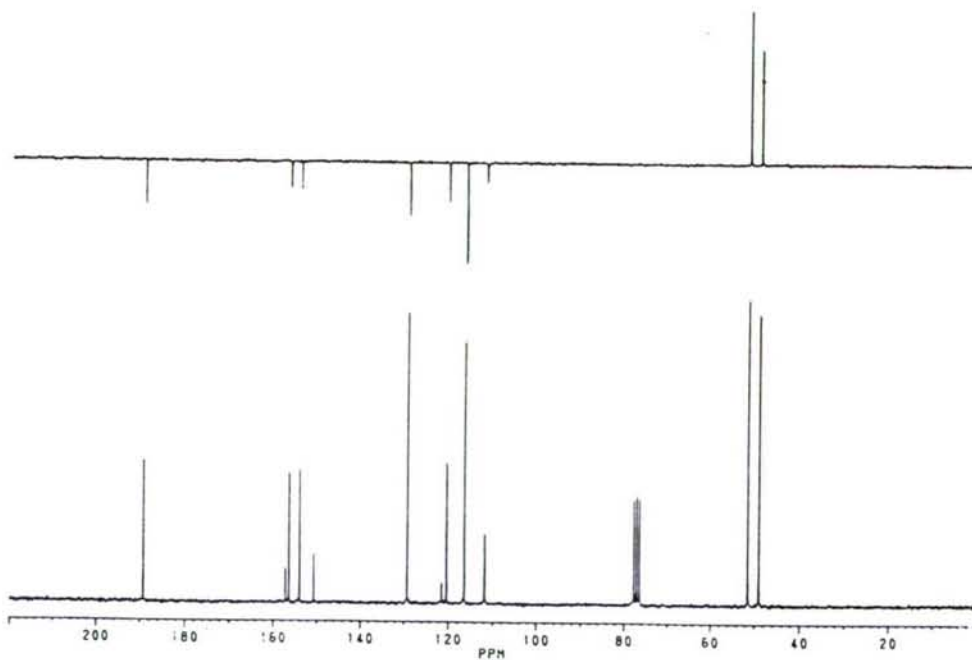
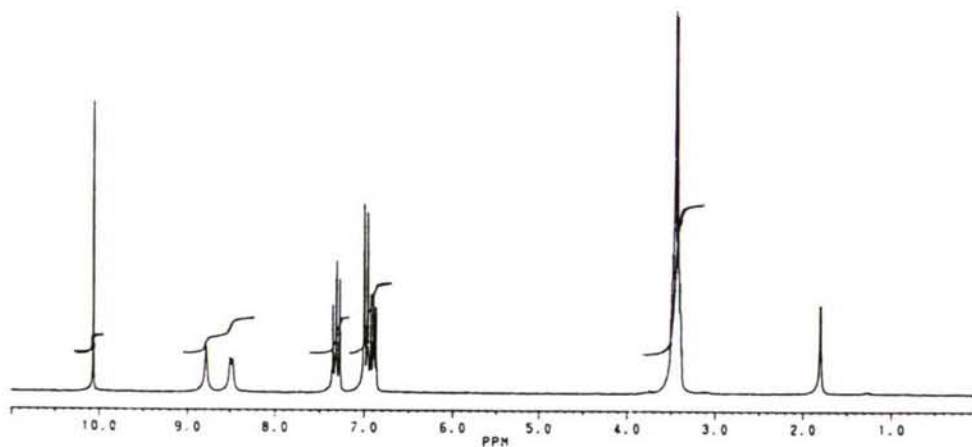


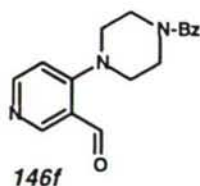
3-formil-4-[1,3]thiazolidinilpiridina (**146d**). RMN de ^1H : 3'08 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, SCH_2); 3'67 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, NCH_2); 4'40 (2H, s, NCH_2S); 6'74 (1H, d, $J = 6'1$ Hz, CHCHN); 8'33 (1H, d, $J = 6'1$ Hz, CHN); 8'68 (1H, s, NCHCCHO); 9'97 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 30'4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 54'3 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55'3 (NCH_2S); 109'6 (CHCHN); 120'0 (CCHO); 152'2 (NCHCCHO); 152'9 (NCCCHO); 156'5 (CHNCHCCHO); 189'0 (CHO).



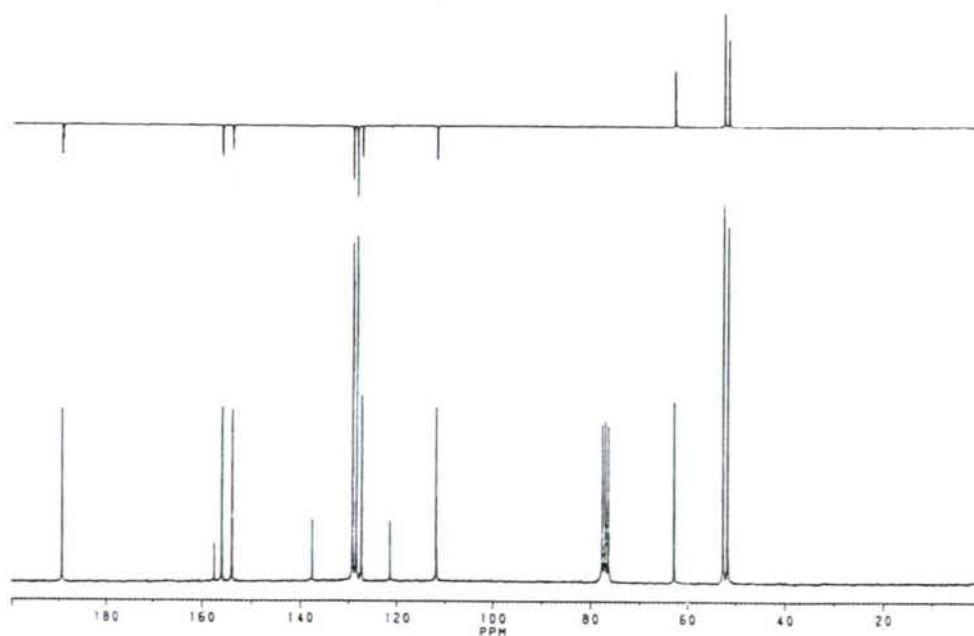
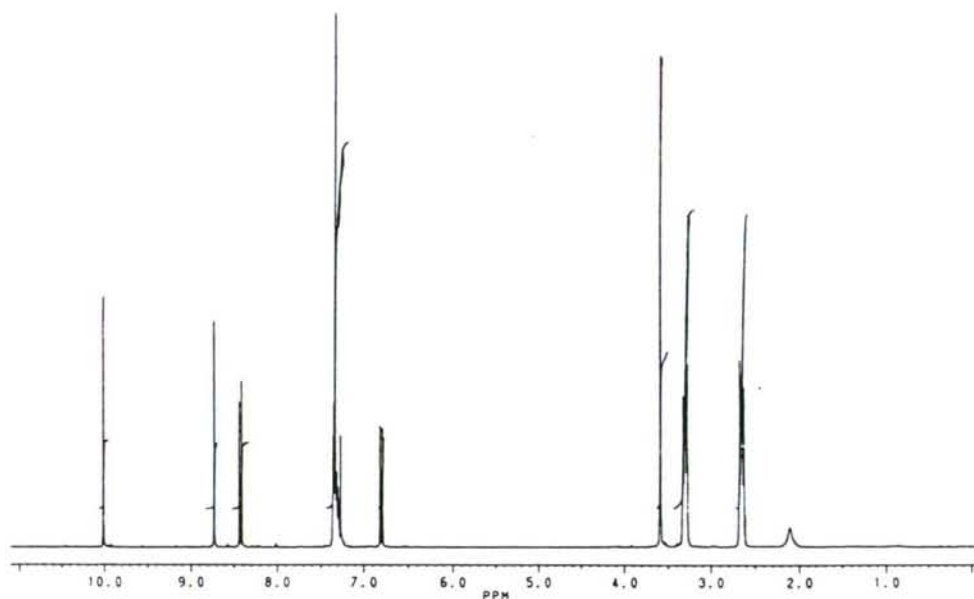


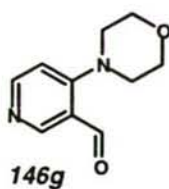
4-(*N*-4-fenilpiperazinil)-3-formilpiridina (**146e**). RMN de ^1H : 3'41-3'50 (8H, m, NCH_2); 6'80-7'02 (4H, m, Ph, CHCHN); 7'26-7'36 (2H, m, Ph); 8'48 (1H, d, $J = 5'4$ Hz, CHN); 8'78 (1H, s, NCHCCHO); 10'06 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 48'9 (CH_2NPh); 51'4 (PyNCH_2); 111'7 (CHCHN); 120'3 (CCHO); 153'9 (NCHCCHO); 156'4 (CHCHN); 157'1 (NCCCHO); 189'2 (CHO); 116'3, 121'4, 129'2, 150'7 (Ph).



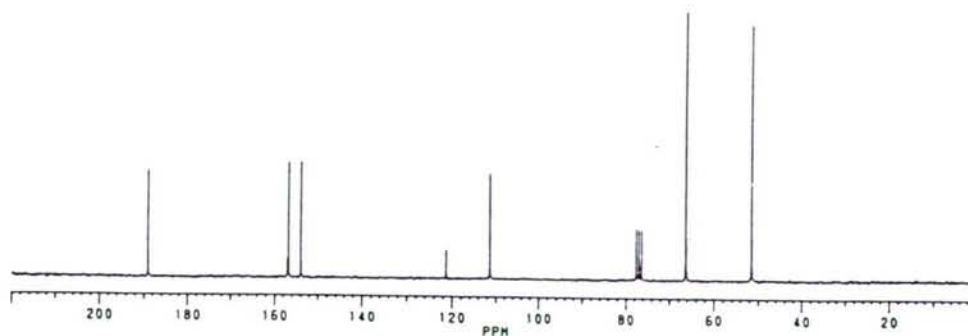
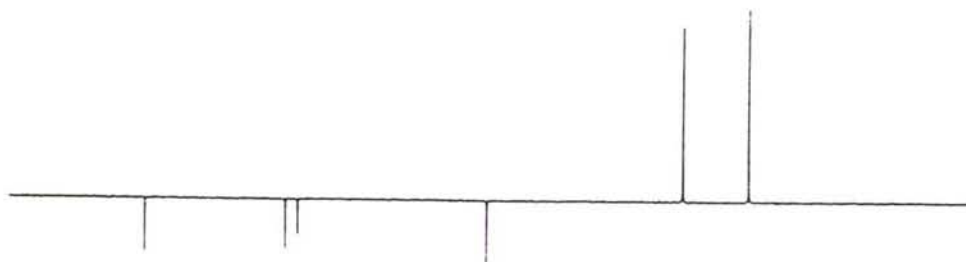
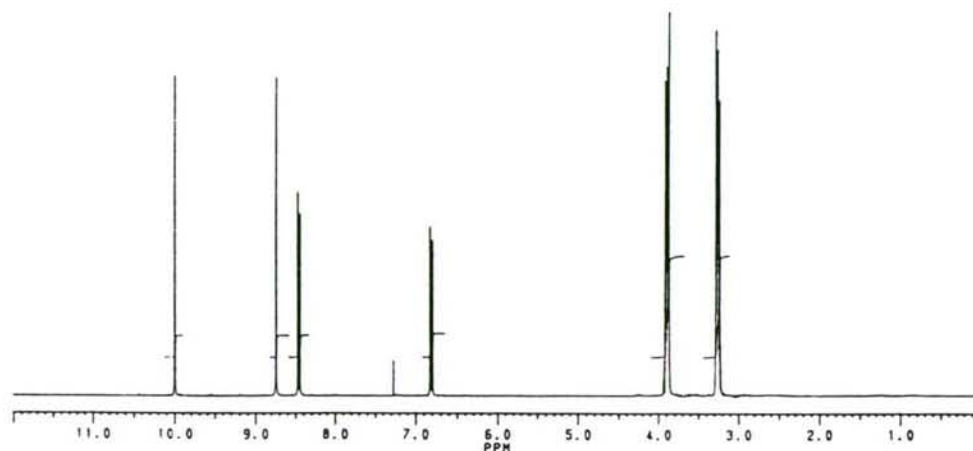


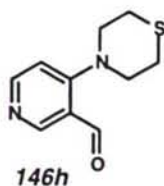
4-(*N*-4-bencilpiperazinil)-3-formilpiridina (**146f**). RMN de ^1H : 2'65 (4H, t, $J = 4'9$ Hz, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 3'30 (4H, t, $J = 4'9$ Hz; PyNCH_2); 3'59 (2H, s, CH_2Ph); 6'80 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 7'29-7'35 (2H, m, Ph); 8'42 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'72 (1H, s, NCHCCHO); 10'00 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 51'6 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 52'5 (PyNCH_2); 62'8 (NCH_2Ph); 111'8 (CHCHN); 121'4 (CCHO); 153'8 (NCHCCHO); 155'9 (CHCHN); 157'4 (NCCCHO); 189'3 (CHO); 127'3, 128'3, 129'1, 137'5 (Ph).



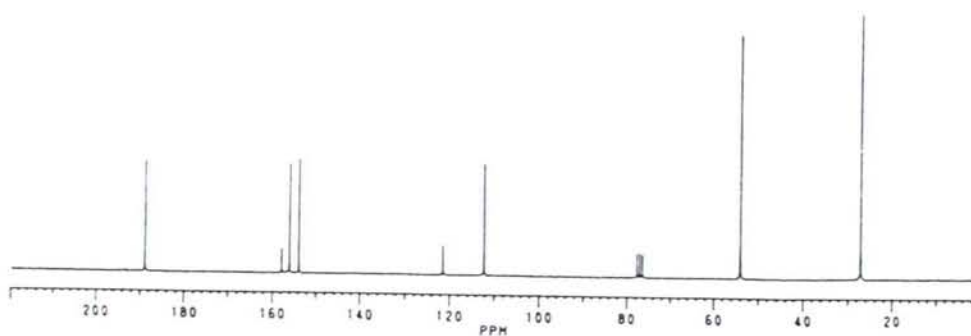
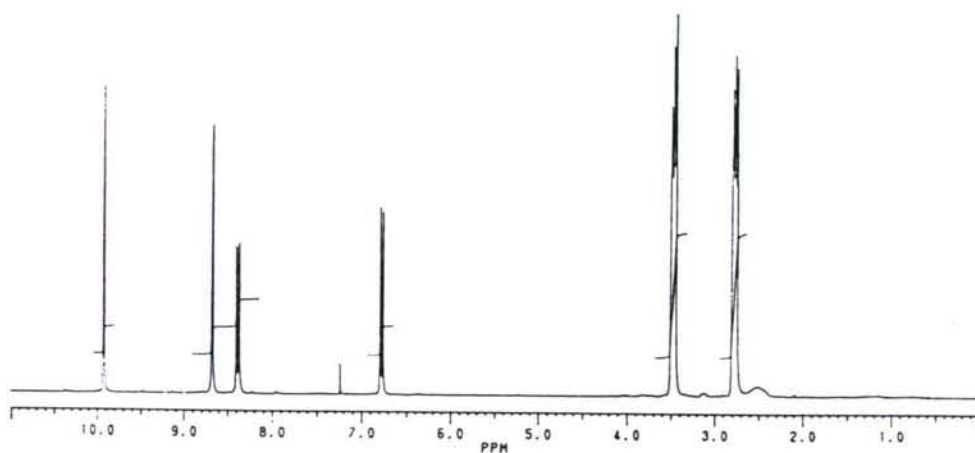


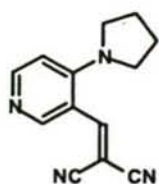
3-formil-4-morfolinpiridina (**146g**). RMN de ^1H : 3'23-3'28 (4H, m, NCH_2); 3'86-3'91 (4H, m, OCH_2); 6'81 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 8'45 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'74 (1H, s, NCHCCHO); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 51'6 (NCH_2); 66'4 (OCH_2); 111'4 (CHCHN); 121'3 (CCHO); 154'0 (NCHCCHO); 156'8 (CHCHN); 157'1 (NCCCHO); 189'1 (CHO).



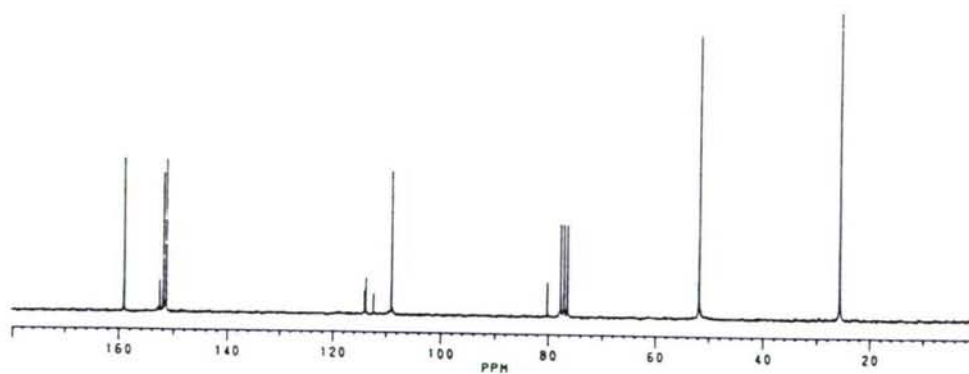
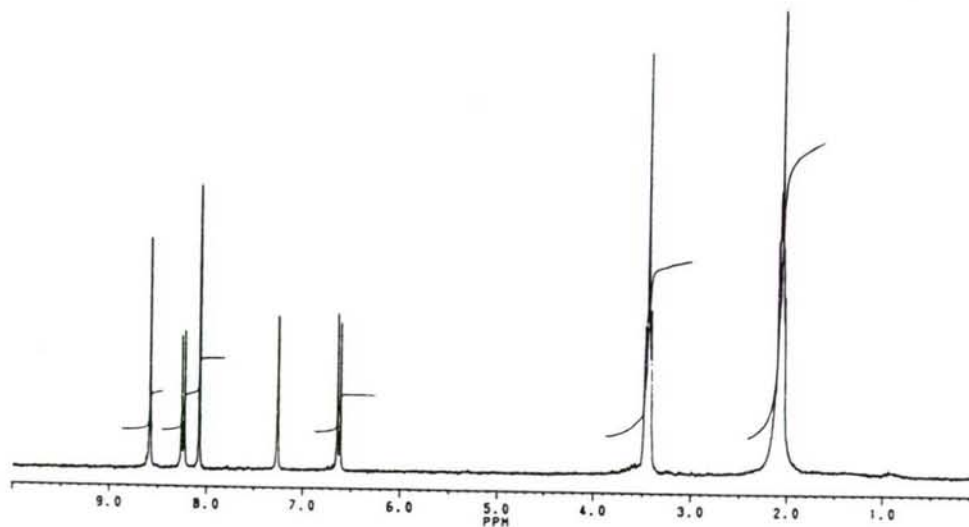


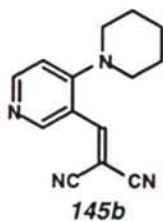
3-formil-4-tiomorfolinpiridina (**146h**). RMN de ^1H : 2'75-2'80 (4H, m, SCH_2); 3'45-3'50 (4H, m, NCH_2); 6'99 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 8'39 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHN); 8'68 (1H, s, NCHCCHO); 9'92 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'1 (SCH_2); 54'0 (NCH_2); 112'2 (CHCHN); 121'4 (CCHO); 153'8 (NCHCCHO); 156'0 (CHCHN); 157'8 (NCCCHO); 188'9 (CHO).



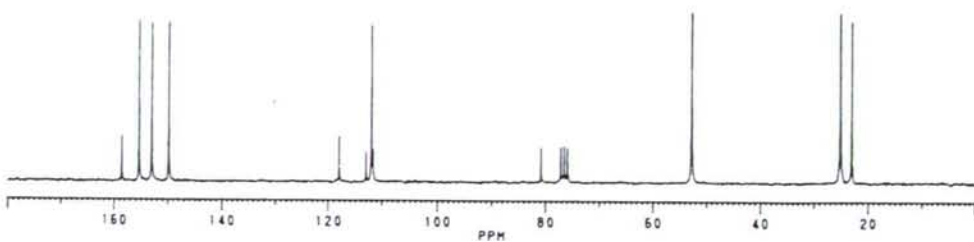
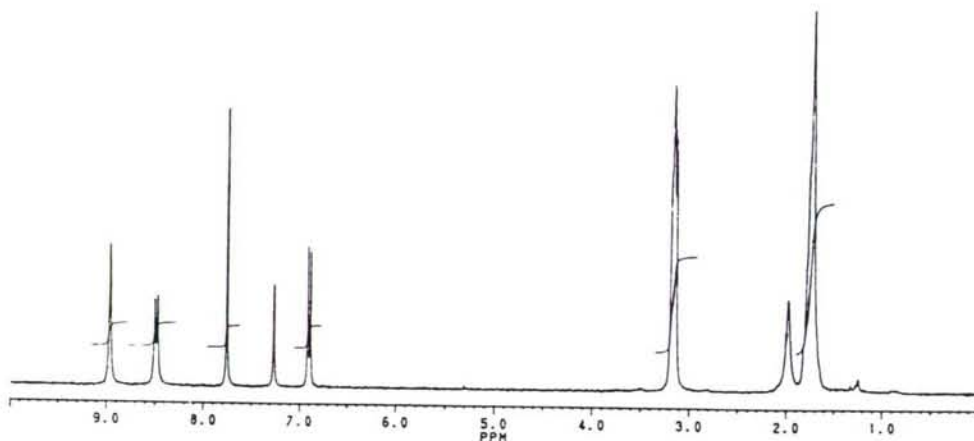
**145a**

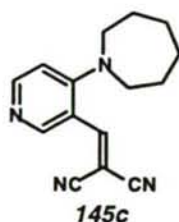
3-(2,2-dicianovinil)-4-(1-pirrolidinil)piridina (**145a**). RMN de ^1H : 2'04-2'10 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'43-3'49 (4H, m, NCH_2); 6'64 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 8'08 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'25 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHN); 8'59 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 25'7 (NCH_2CH_2); 51'8 (NCH_2); 80'1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 108'9 (CHCHN); 112'2, 113'9 (CN); 113'6 ($\text{CCH}=\text{C}$); 151'2 ($\text{CH}=\text{C}$); 151'7 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 152'5 ($\text{NCCH}=\text{C}$); 158'9 (CHCHN).



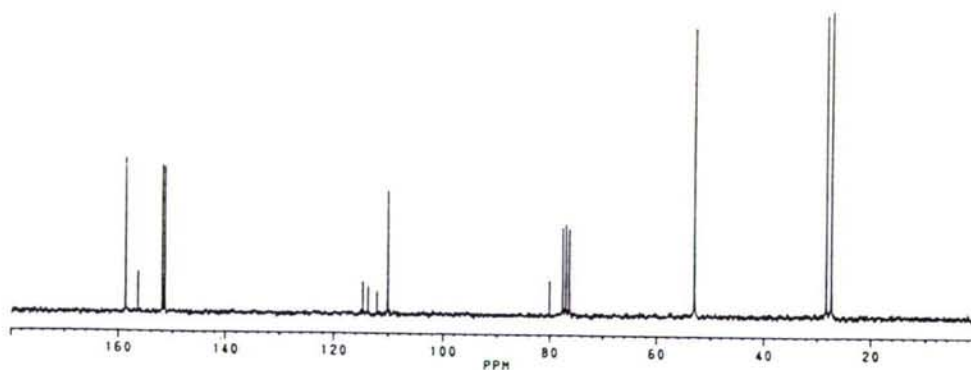
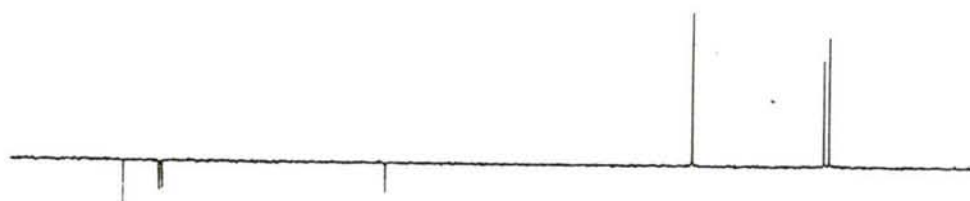
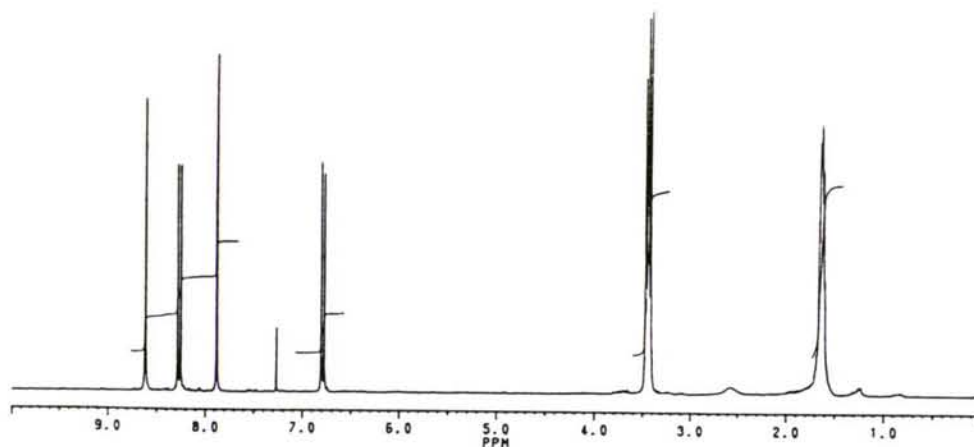


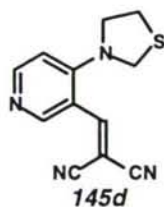
3-(2,2-dicianovinil)-4-piperidinpiridina (**145b**). RMN de ^1H : 1'74-1'98 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'14-3'16 (4H, m, NCH_2); 6'89 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 7'81 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'49 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHN); 8'99 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 23'1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25'2 (NCH_2CH_2); 52'9 (NCH_2); 80'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8, 113'1 (CN); 112'1 (CHCHN); 118'2 ($\text{CCH}=\text{C}$); 149'9 ($\text{CH}=\text{C}$); 153'2 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'5 (CHCHN); 158'6 ($\text{NCCCH}=\text{C}$).



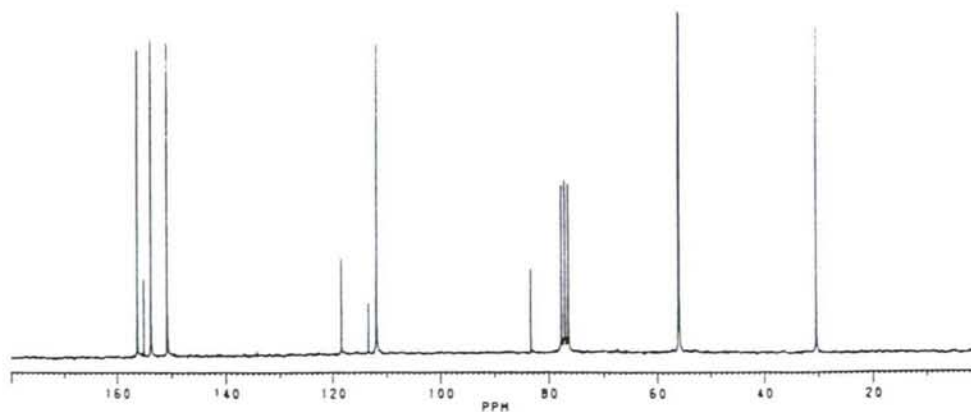
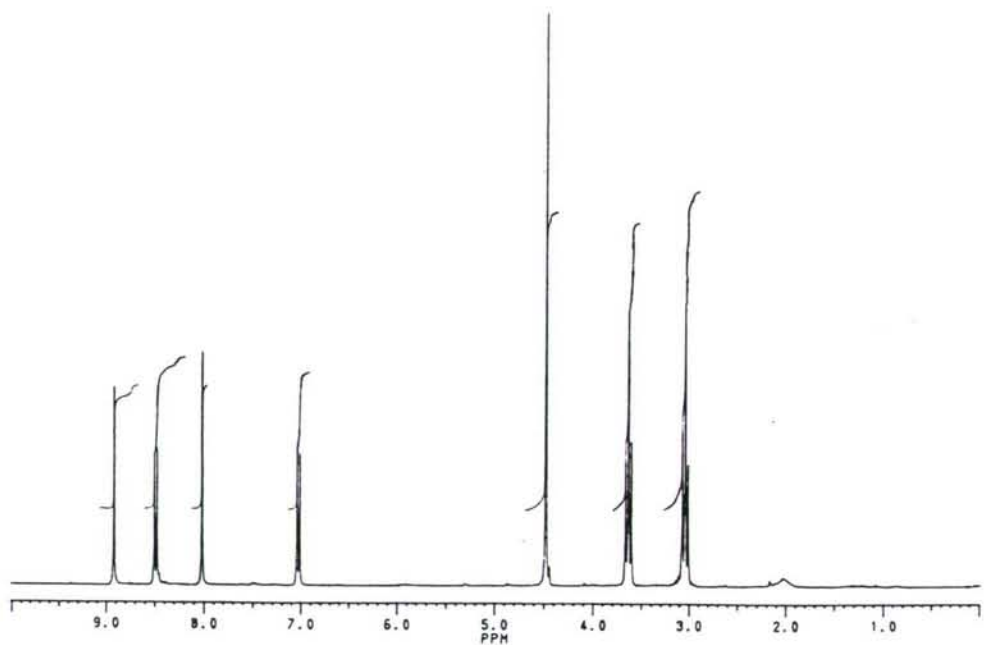


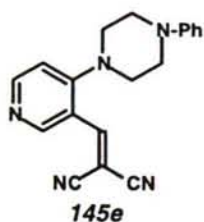
3-(2,2-dicianovinil)-4-(1-perhidroazepinil)piridina (**145c**). RMN de ^1H : 1'61-1'66 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'83-1'86 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'41-3'47 (4H, m, NCH_2); 6'79 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 7'89 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'27 (1H, d, $J = 6'3$ Hz, CHCHN); 8'62 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 27'4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'4 (NCH_2CH_2); 53'1 (NCH_2); 80'1 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 110'2 (CHCHN); 112'1, 113'8 (CN); 114'8 ($\text{CCH}=\text{C}$); 151'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 152'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 156'5 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 158'9 (CHCHN).



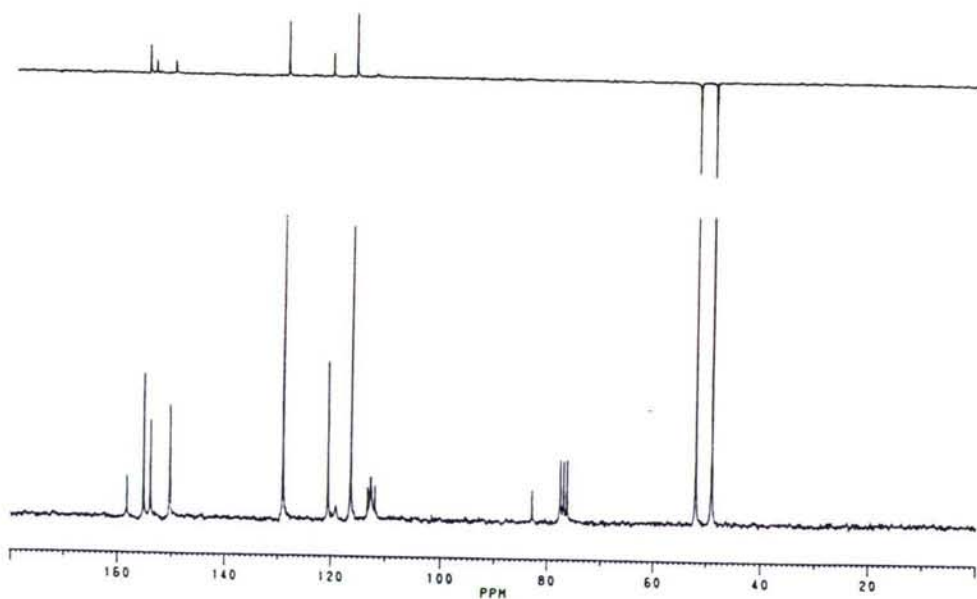
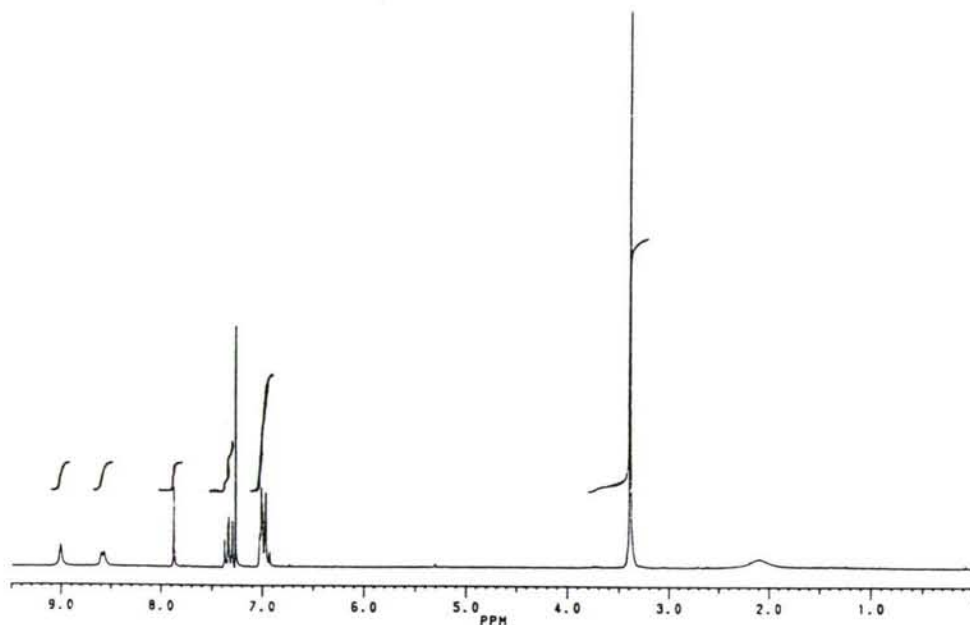


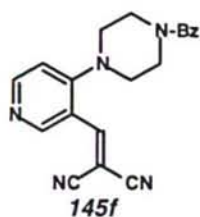
3-(2,2-dicianovinil)-4-[1,3]thiazolidinilpiridina (**145d**). RMN de ^1H : 3'05 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, SCH_2); 3'63 (2H, t, $J = 6'2$ Hz, NCH_2); 4'48 (2H, s, NCH_2S); 7'03 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 8'02 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'50 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'92 (1H, s, $\text{NCHCC}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 30'4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 55'8 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 56'0 (NCH_2S); 83'3 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8 (CHCHN); 111'9, 113'3 (CN); 118'4 ($\text{CCH}=\text{C}$); 150'8 ($\text{CH}=\text{C}$); 153'7 ($\text{NCHCC}=\text{C}$); 155'0 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 156'3 (CHN).



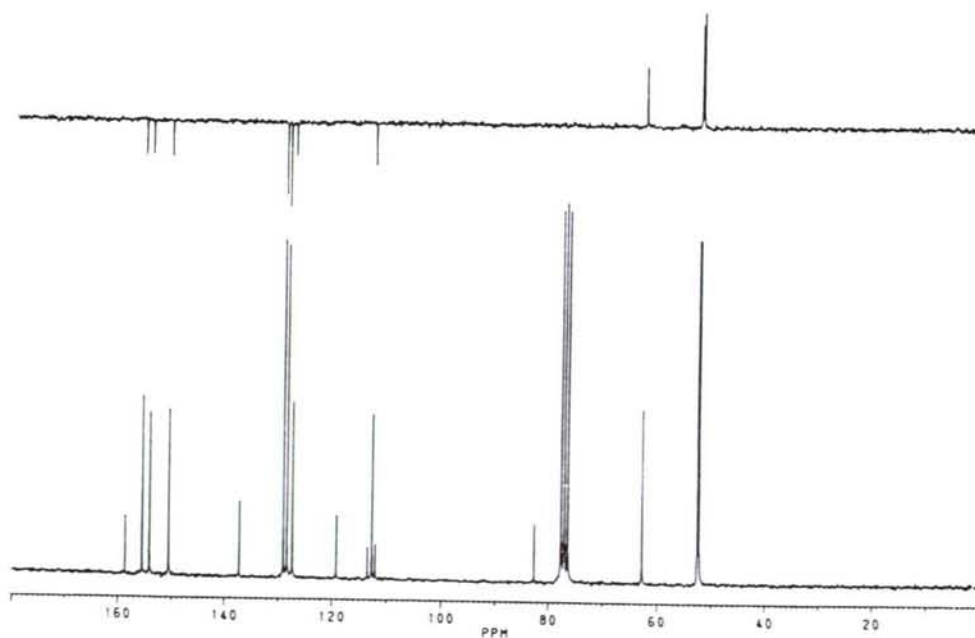
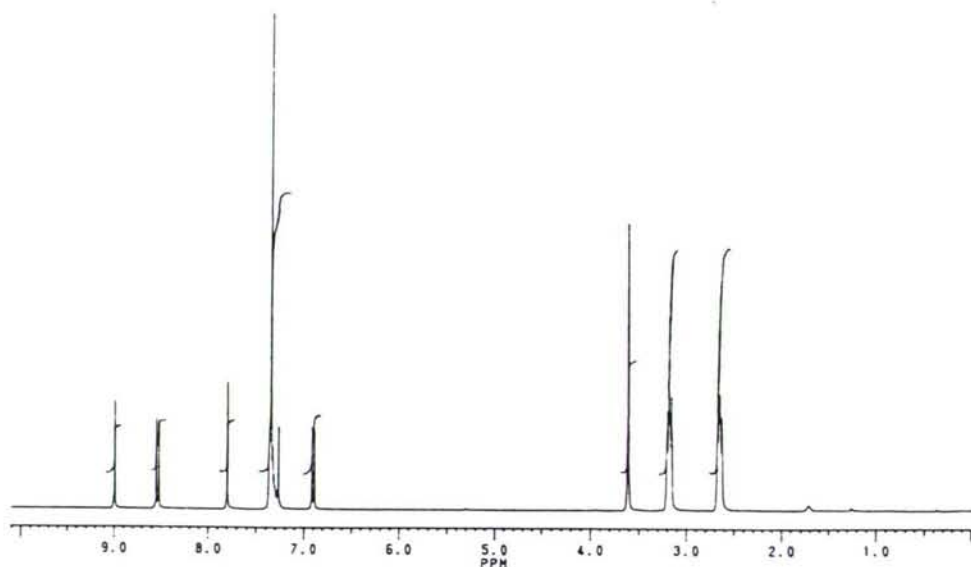


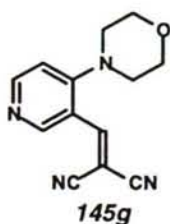
3-(2,2-dicianovinil)-4-(*N*-4-fenilpiperazinil)piridina (**145e**). RMN de ^1H : 3'32-3'40 (8H, m, NCH_2); 6'92-7'02 (4H, m, Ph, CHCHN); 7'27-7'37 (2H, m, NPh); 7'87 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'61 (1H, d, $J = 5'4$ Hz, CHCHN); 9'03 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 49'1 (CH_2NPh); 52'1 (PyNCH_2); 83'0 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'0 (CHCHN); 112'8, 113'4 (CN); 119'1 ($\text{CCH}=\text{C}$); 150'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'3 (CHCHN); 158'4 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 116'5, 120'7, 129'2, 150'5 (Ph).



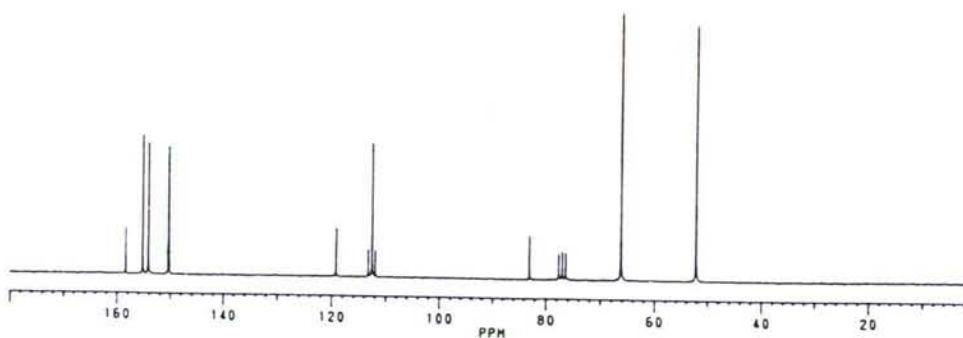
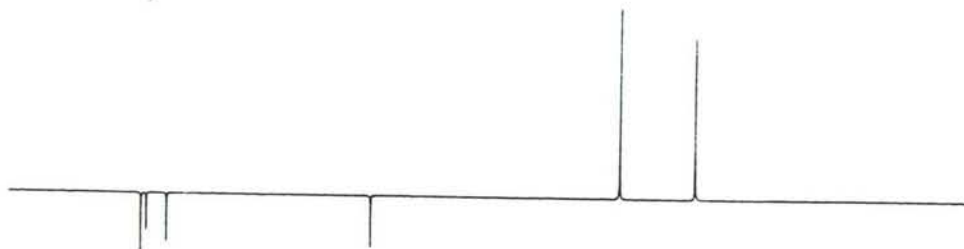
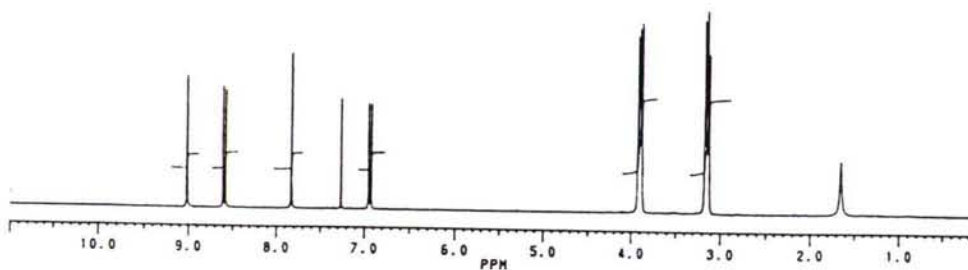


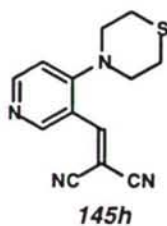
3-(2,2-dicianovinil)-4-(*N*-4-bencilpiperazinil)piridina (**145f**). RMN de ^1H : 2'65 (4H, t, $J = 4'9$ Hz, $\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 3'18 (4H, t, $J = 4'9$ Hz; PyNCH_2); 3'61 (2H, s, CH_2Ph); 6'90 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHCHN); 7'28-7'36 (2H, m, Ph); 7'79 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'53 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, CHN); 8'99 (1H, s, $\text{NCHCC}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 52'3 ($\text{CH}_2\text{NCH}_2\text{Ph}$); 52'7 (PyNCH_2); 62'7 (NCH_2Ph); 82'6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'1, 113'5 (CN); 112'7 (CHCHN); 119'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 150'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'2 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'6 (CHCHN); 158'46 ($\text{NCCCH}=\text{C}$); 127'4, 128'4, 129'1, 137'3 (Ph).



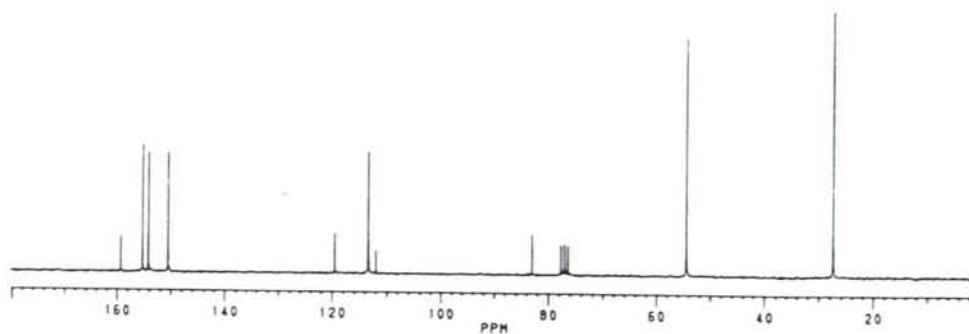
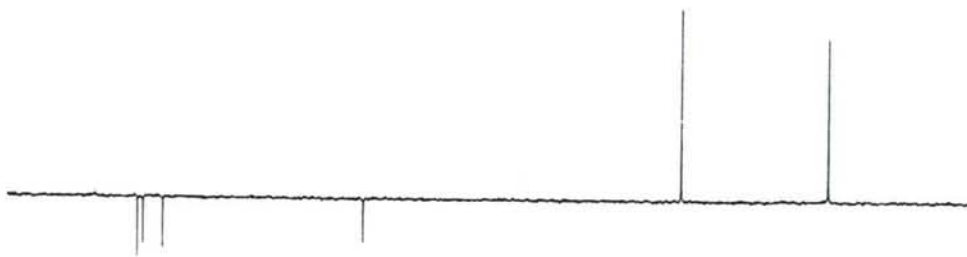
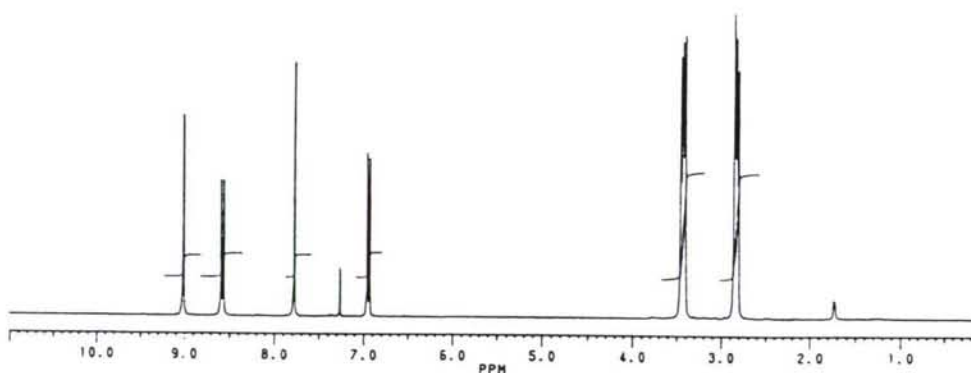


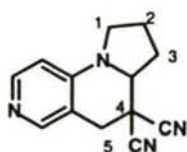
3-(2,2-dicianovinil)-4-morfolinipiridina (**145g**). RMN de ^1H : 3'12-3'17 (2H, m, NCH_2); 3'87-3'92 (2H, m, OCH_2); 6'94 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 7'82 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'59 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 9'02 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 52'1 (NCH_2); 66'2 (OCH_2); 82'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'9, 113'2 (CN); 112'5 (CHCHN); 119'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 150'3 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'2 (CHCHN); 158'3 ($\text{NCCCH}=\text{C}$).



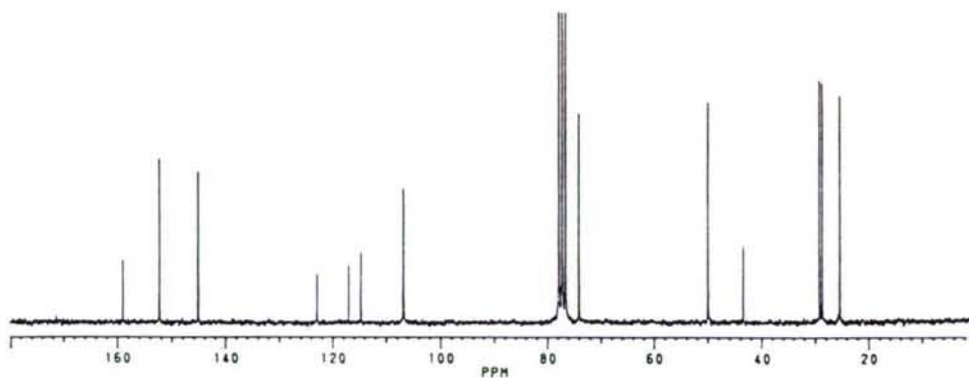
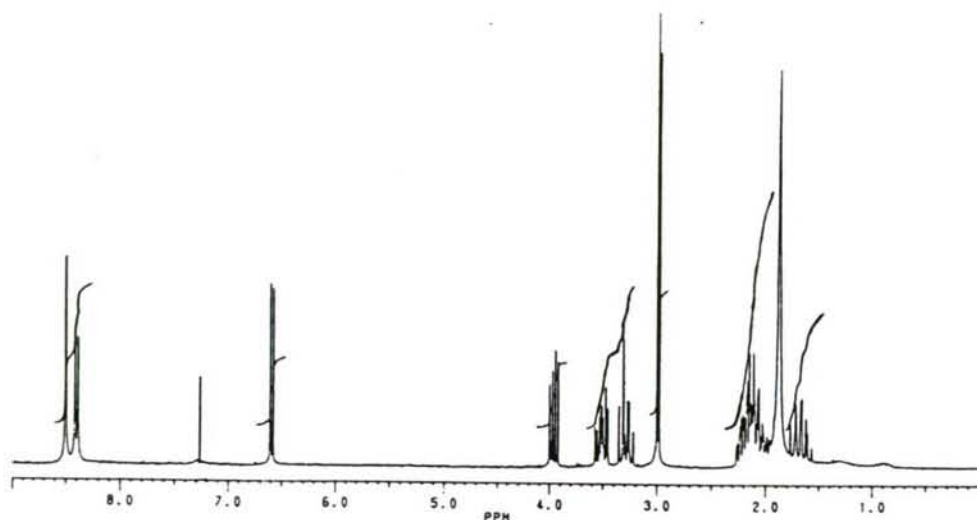


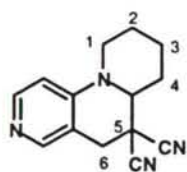
3-(2,2-dicianovinil)-4-tiomorfolinpiridina (**145h**). RMN de ^1H : 2'80-2'85 (4H, m, SCH_2); 3'40-3'45 (4H, m, NCH_2); 6'94 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 7'77 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$); 8'58 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, CHCHN); 9'01 (1H, s, $\text{NCHCCH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 27'4 (SCH_2); 54'2 (NCH_2); 82'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'9, 113'2 (CN); 113'3 (CHCHN); 119'4 ($\text{CCH}=\text{C}$); 150'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 154'1 ($\text{NCHCCH}=\text{C}$); 155'2 (CHCHN); 159'2 ($\text{NCCCH}=\text{C}$).



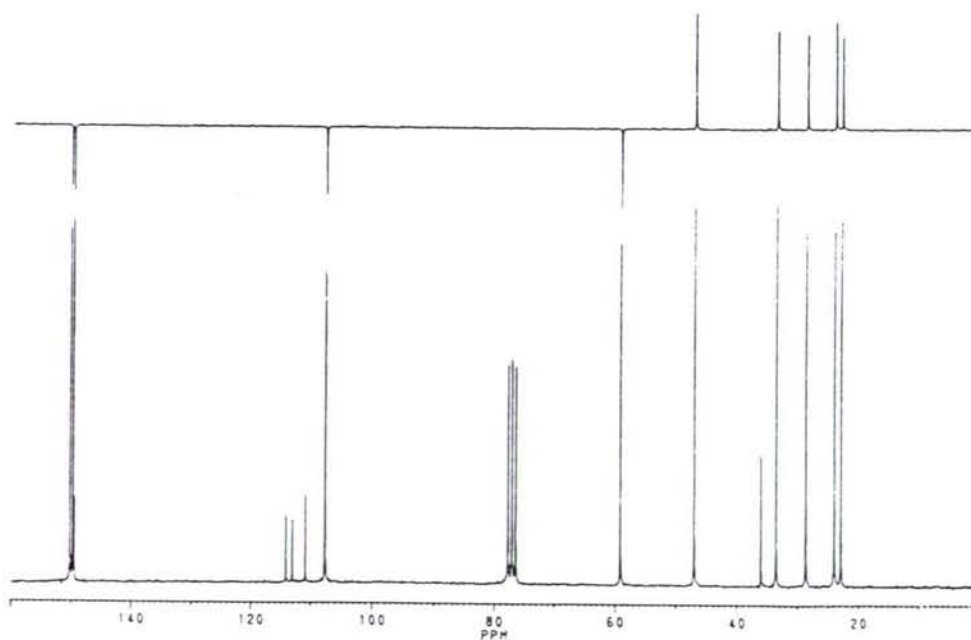
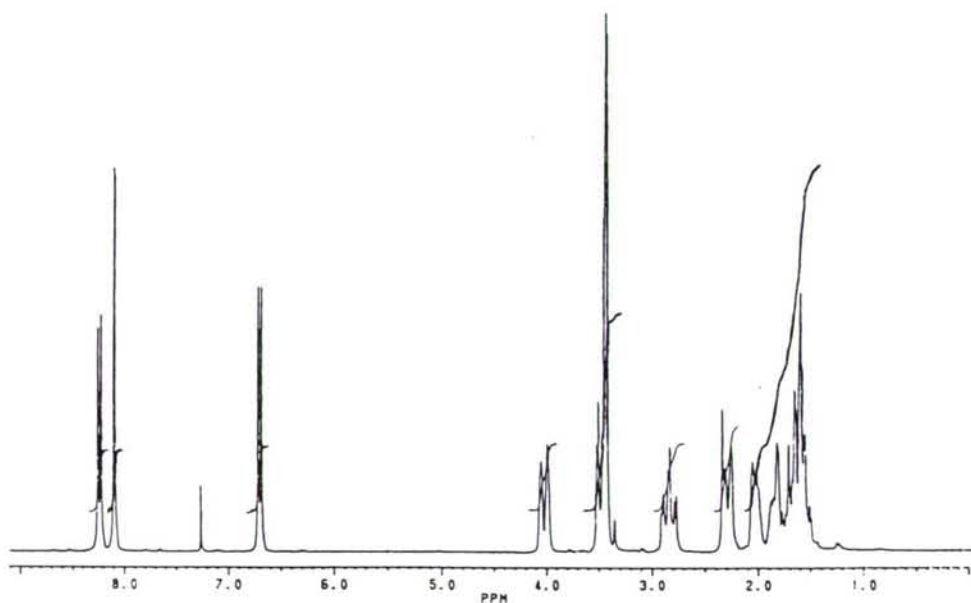
**115a**

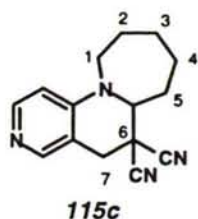
1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrollo[1,2-a][1.6]naftiridin-4,4-dicarbonitrilo (**115a**). RMN de ^1H : 1'59-1'75 (1H, m); 2'01-2'62 (3H, m); 2'95, 3'05 (2H, sist AB, $J = 16.7$ Hz, H-5); 3'21-3'34 (1H, m); 3'44-3'56 (1H, m); 3'90-3'98 (1H, m); 6'60 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-9); 8'40 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-8); 8'49 (1H, s, H-6). RMN de ^{13}C : 25'2 (C-2); 28'5 (C-3); 29'1 (C-5); 43'3 (C-4); 49'8 (C-1); 73'8 (C-3a); 106'6 (C-9); 114'5, 116'8 (CN); 122'7 (C-5a); 145'1, 152'2 (C-6, C-8); 158'9 (C-9a).



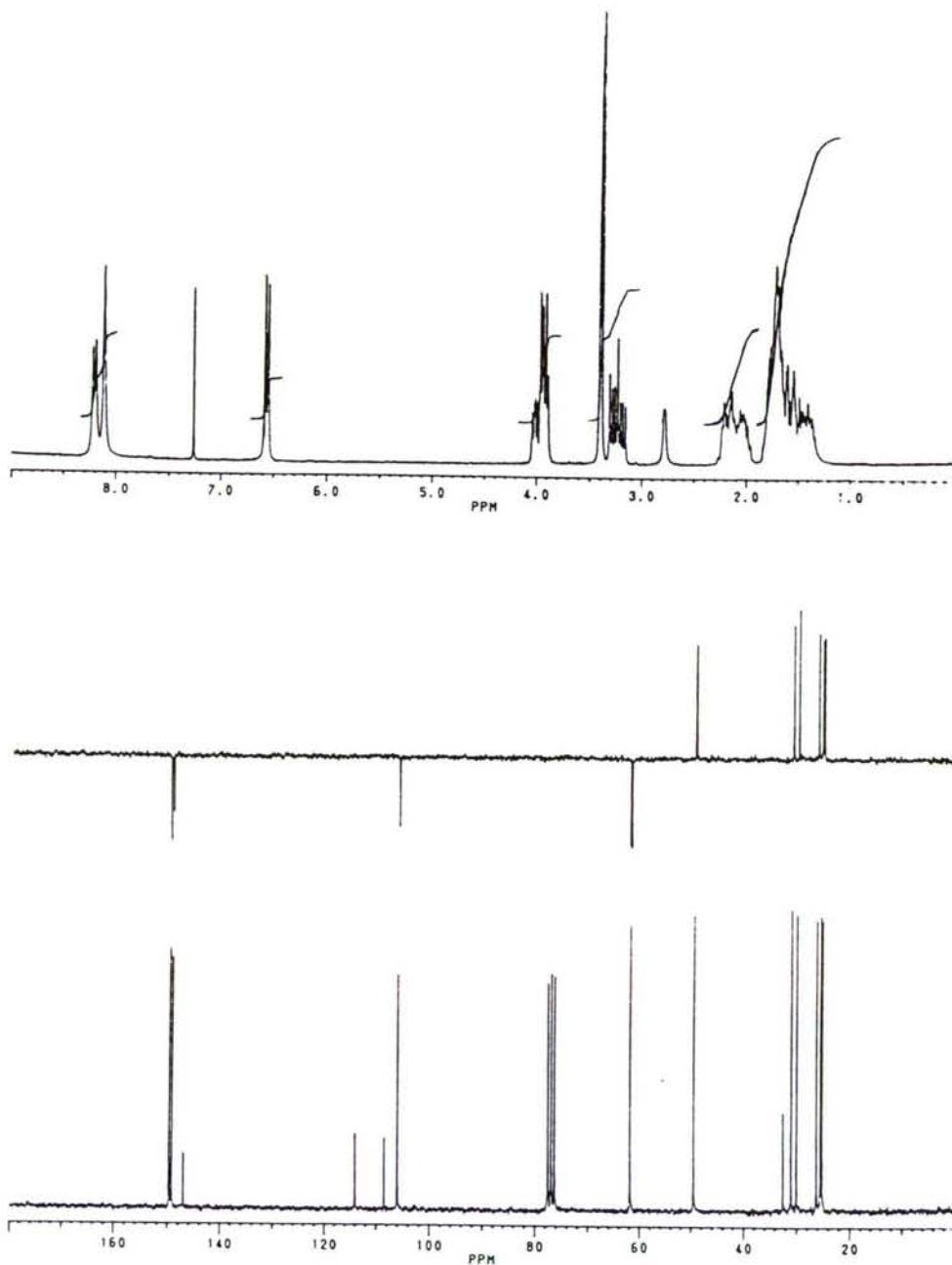
**115b**

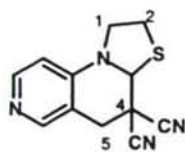
2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-a][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115b**). RMN de ^1H : 1'55-1'82 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'01-2'05 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'26-2'34 (1H, m, Hec-2); 2'83-2'85 (1H, m, Hax-1); 3'39, 3'48 (2H, sist AB, $J = 16.1$ Hz, H-6); 3'46-3'52 (1H, m, H-4a); 3'99-4'05 (1H, m, Hec-1); 6'71 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-10); 8'10 (1H, s, H-7); 8'24 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 22'8, 23'9 (C-2, C-3); 28'6 (C-4); 33'6 (C-6); 36'1 (C-5); 47'1 (C-1); 59'2 (C-4a); 107'6 (C-10); 110'9 (C-6a); 113'1, 114'2 (CN); 149'4 (C-10a); 149'7, 150'2 (C-7, C-9).





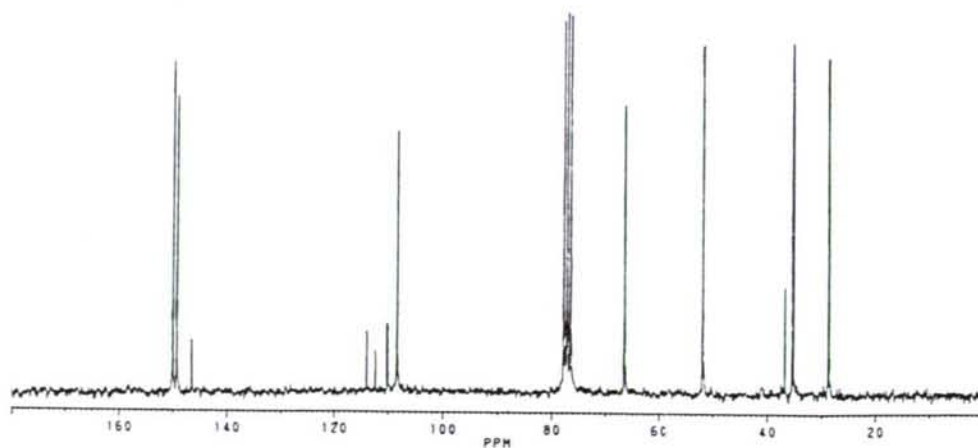
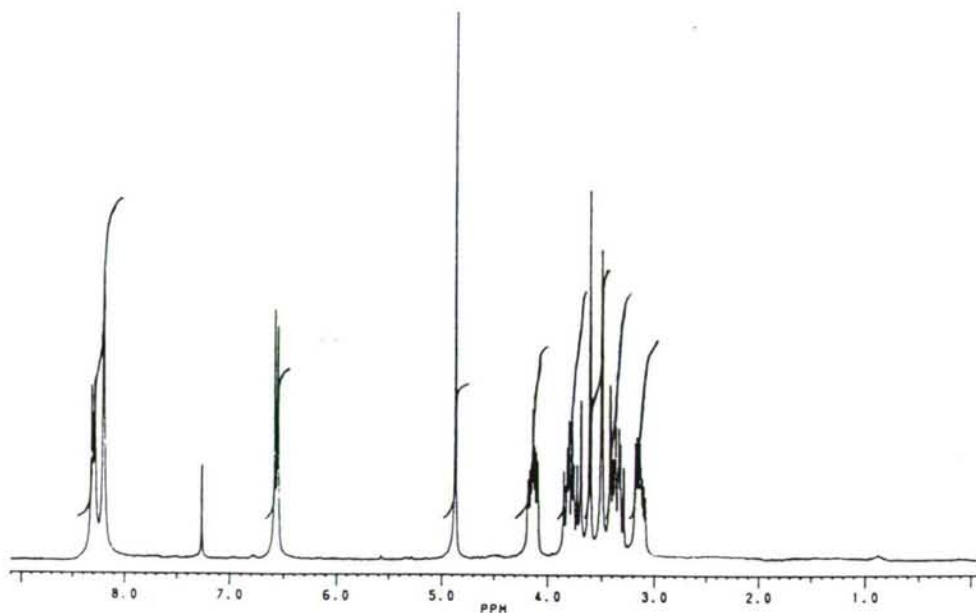
1,2,3,4,5,5a,6,7-octahidroazepino[1,2-a][1,6]naftiridin-6,6-dicarbonitrilo (**115c**). RMN de ^1H : 1'36-1'81, 2'02-2'26 (8H, m, H-2,3,4,5); 3'19-3'34 (1H, m, Hax-1); 3'36, 3'45 (2H, sist. AB, $J = 16.8$ Hz, H-7); 3'91-3'99 (1H, m, H-5a); 4'02-4'06 (1H, m, Hec-1); 6'57 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-11); 8'12 (1H, s, H-8); 8'21 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-10). RMN de ^{13}C : 25'3, 25'6 (C-3, C-4); 26'3 (C-2); 30'1 (C-5); 31'1 (C-7); 32'6 (C-6); 49'6 (C-1); 61'9 (C-5a); 106'1 (C-11); 108'6 (C-7a); 114'1, 114'2 (CN); 147'1 (C-11a); 149'3, 149'8 (C-8, C-10).

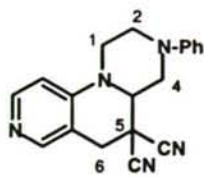




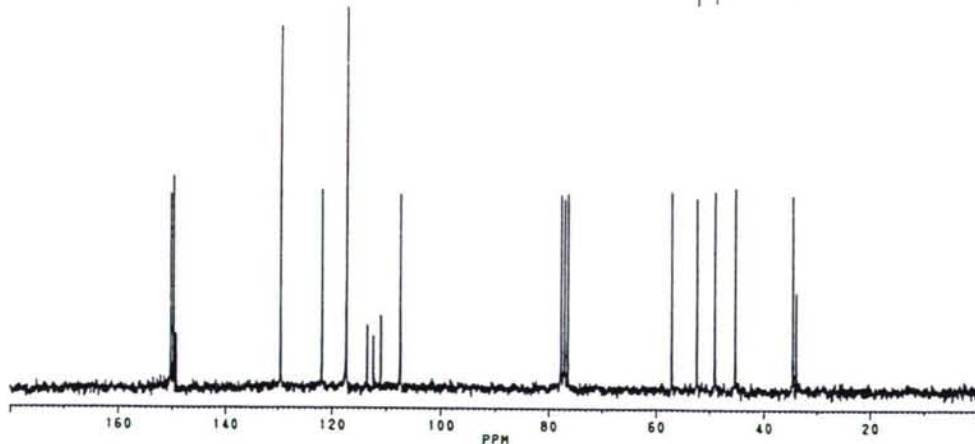
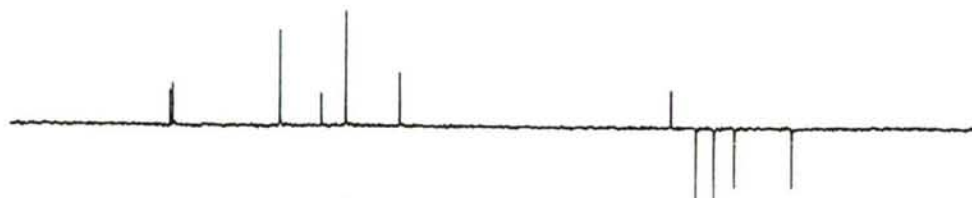
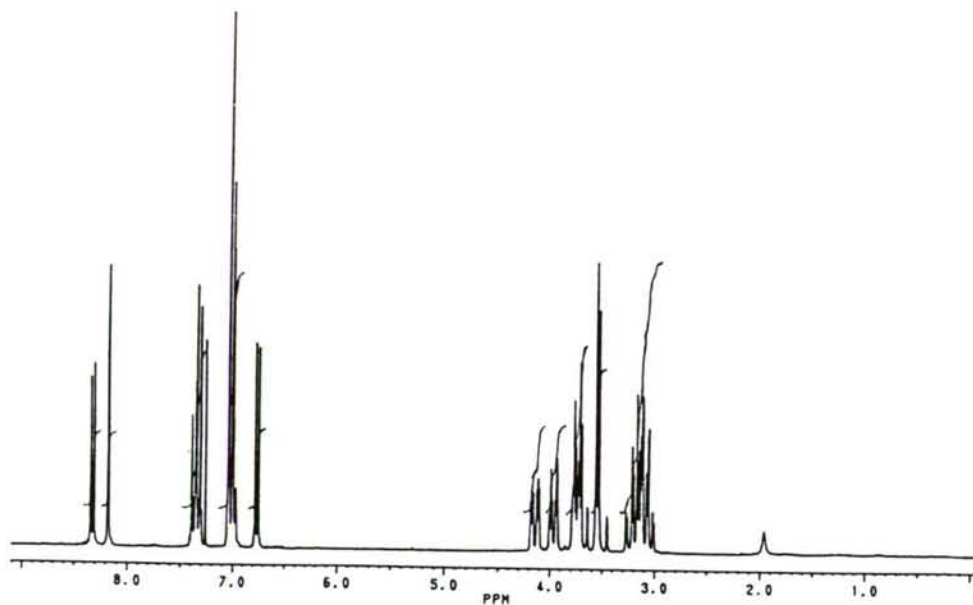
115d

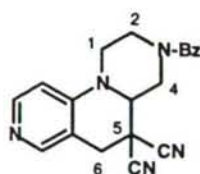
1,2,3,3a,4,5-hexahidro[1,3]tiazolo[1,2-*a*][1,6]naftiridin-4,4-dicarbonitrilo (115d). RMN de ^1H : 3'10-3'39 (2H, m, Hax-1,2); 3'46, 3'65 (2H, sist AB, $J = 16'0$ Hz, H-5); 3'72-3'85 (1H, m, Hec-2); 4'09-4'19 (1H, m, Hec-1); 4'87 (1H, s, H-3a); 6'57 (1H, d, $J = 5'7$ Hz, H-9); 8'20 (1H, s, H-6); 8'30 (1H, d, $J = 5'7$ Hz, H-8). RMN de ^{13}C : 28'7 (C-2); 35'3 (C-5); 36'7 (C-4); 51'8 (C-1); 66'4 (C-3a); 108'3 (C-9); 110'0 (C-5a); 112'3, 113'9 (CN); 146'7 (C-9a) 149'3, 150'1 (C-6, C-8).



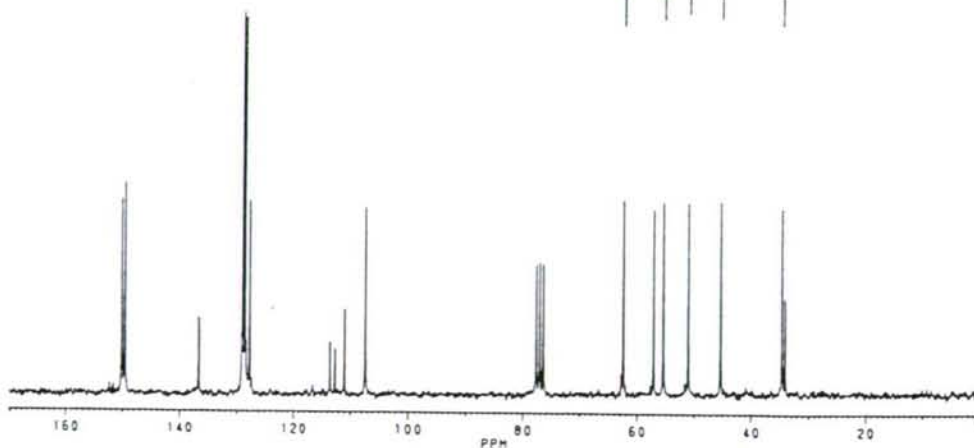
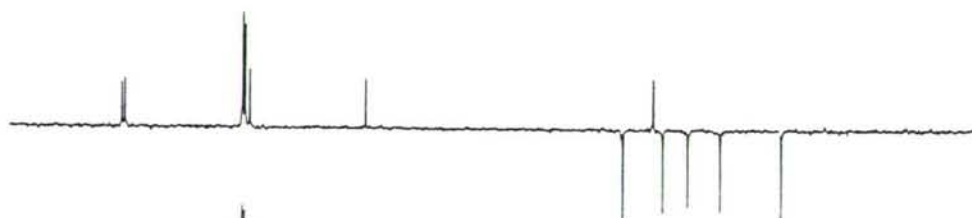
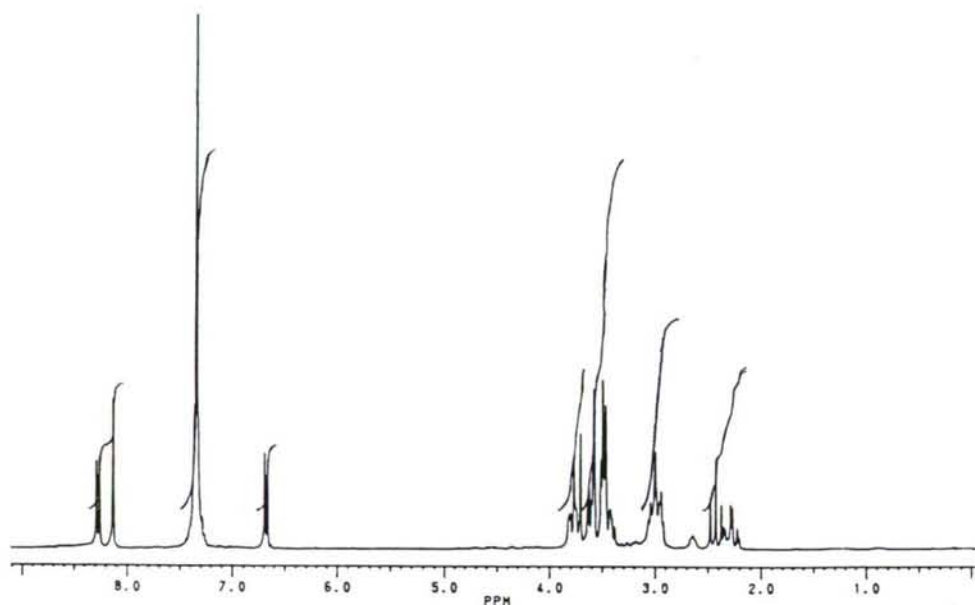
**115e**

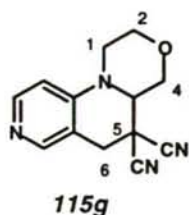
N-3-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115e**). RMN de ^1H : 3'06-3'21 (3H, m, Hax-1,2,4); 3'50, 3'60 (2H, sist AB, $J = 16.1$ Hz, H-6); 3'72-3'79 (2H, m, Hec-2 ó 4, H-4a); 3'94-3'99 (1H, m, Hec-2 ó 4); 4'10-4'19 (1H, m, Hec-1); 6'77 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-10); 6'97-7'06 (3H, m, Ph); 7'31-7'39 (2H, m, Ph); 8'18 (1H, s, H-7); 8'34 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 33'9 (C-5); 34'6 (C-6); 45'2, 49'1 (C-2, C-4); 52'4 (C-1); 57'1 (C-4a); 107'4 (C-10); 111'0 (C-6a); 112'4, 113'5 (CN); 149'3 (C-10a); 149'8, 150'3 (C-7, C-9); 117'4, 121'8, 129'5, 149'6 (Ph).



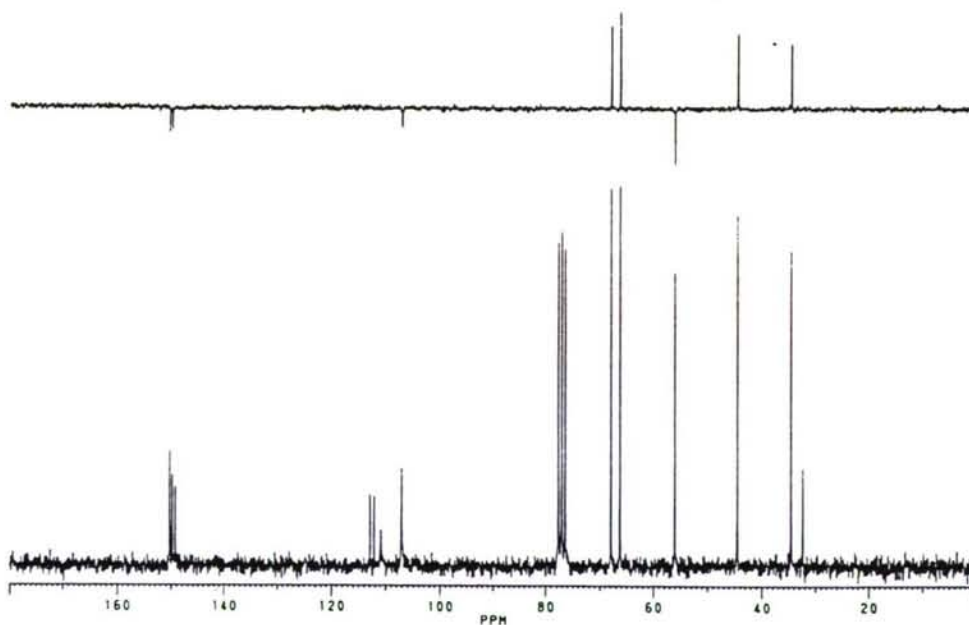
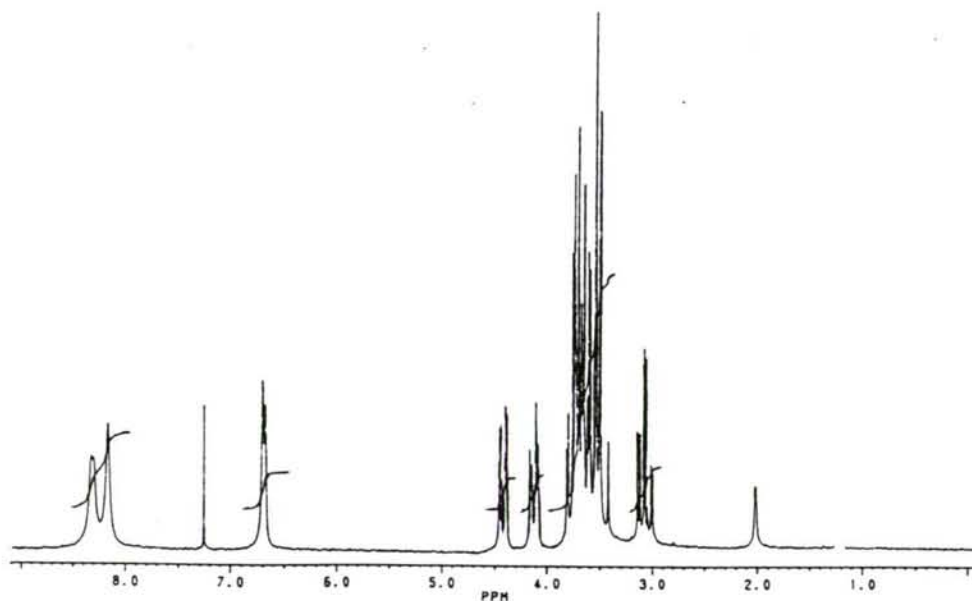
**115f**

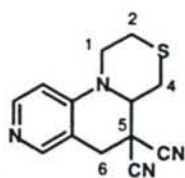
N-3-bencil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[1,2-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115f**). RMN de ^1H : 2'24-2'29 (1H, m, Hax-1); 2'43 (1H, t, $J = 10'8$ Hz, Hax-4); 2'92-3'04 (2H, m, Hax-2, Hec-2 ó 4); 3'43-3'64 (5H, m, H-6, H-4a, CH_2Ph); 3'71-3'82 (2H, m, Hec-1, Hec-2 ó Hec-4); 6'68 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, H-10); 7'26-7'35 (5H, m, Ph); 8'13 (1H, s, H-7); 8'27 (1H, d, $J = 5'9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 34'1 (C-5); 34'7 (C-6); 45'4, 51'1 (C-2, C-4); 55'4 (C-1); 57'1 (C-4a); 62'4 (CH_2Ph); 107'4 (C-10); 111'1 (C-6a); 112'7, 113'5 (CN); 149'3 (C-10a); 149'6, 150'1 (C-7, C-9); 127'7, 128'6, 128'9, 136'6 (Ph).



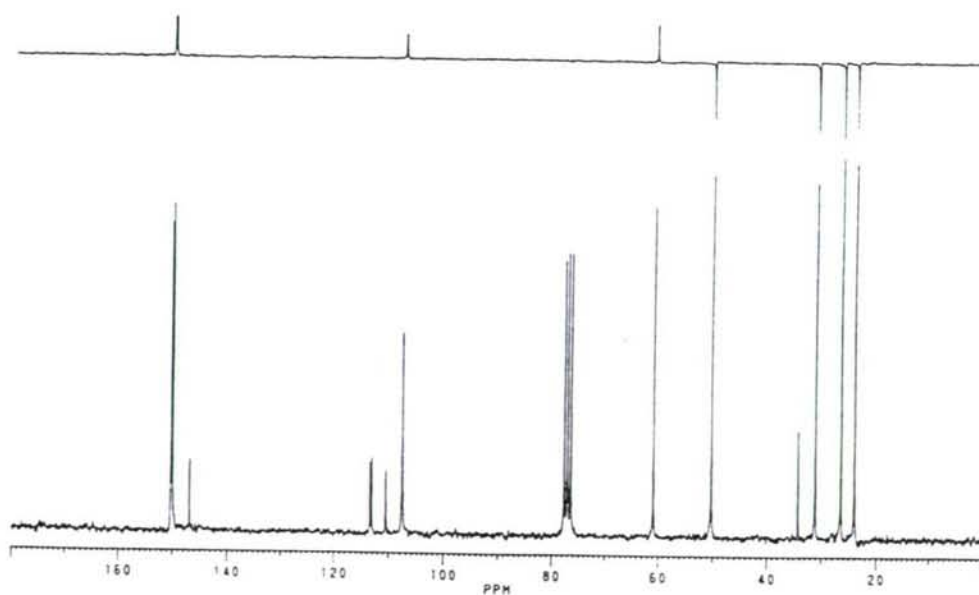
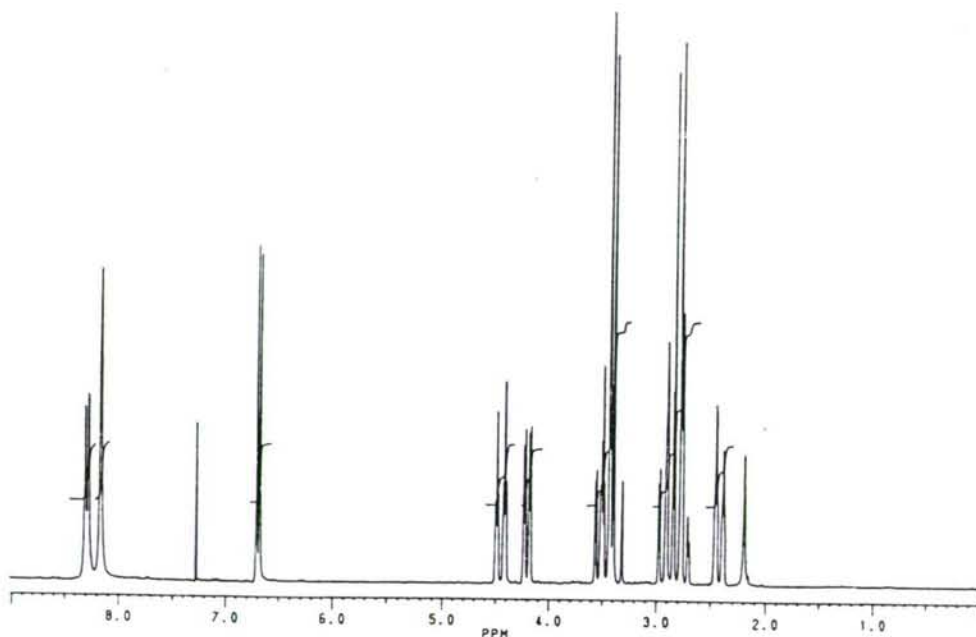


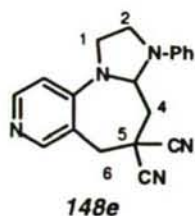
2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[4,3-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115g**). RMN de ^1H : 3'02-3'16 (1H, m, Hax-1); 3'46, 3'57 (2H, sistema AB, $J = 16.1$ Hz, H-6); 3'61-3'75 (3H, m, Hax-2, H-4); 3'77-3'83 (1H, m, Hec-2); 4'09-4'17 (1H, m, H-4a); 4'40-4'47 (1H, m, Hec-1); 6'69 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-10); 8'17 (1H, s, H-7); 8'31 (1H, d, $J = 5.9$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 32'2 (C-5); 34'4 (C-6); 44'3 (C-1); 55'9 (C-4a); 66'1 (C-4); 67'8 (C-2); 106'9 (C-10); 110'7 (C-6a); 112'0, 112'8 (CN); 149'1 (C-10a); 149'7, 150'2 (C-7, C-9).



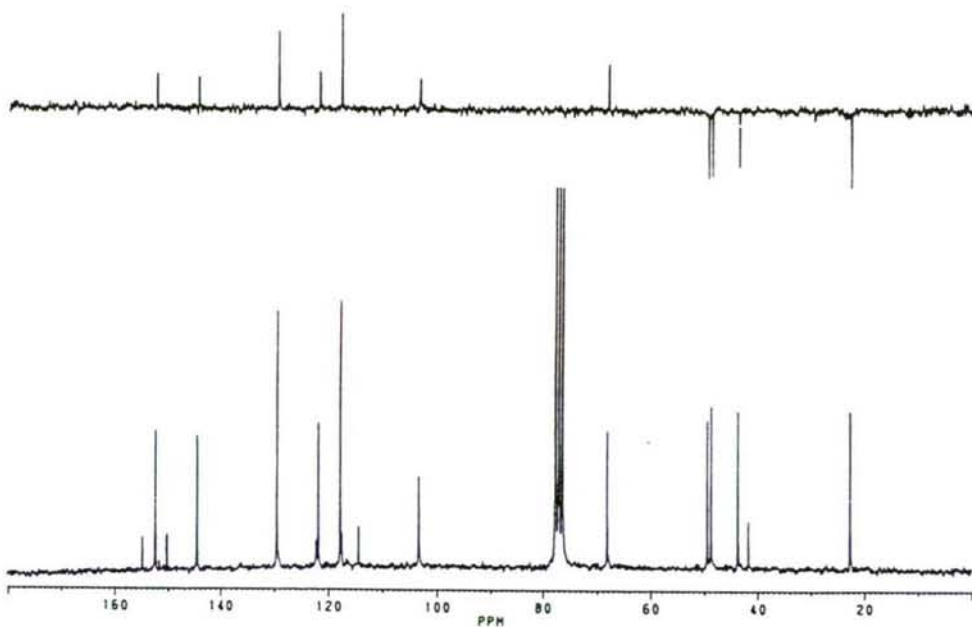
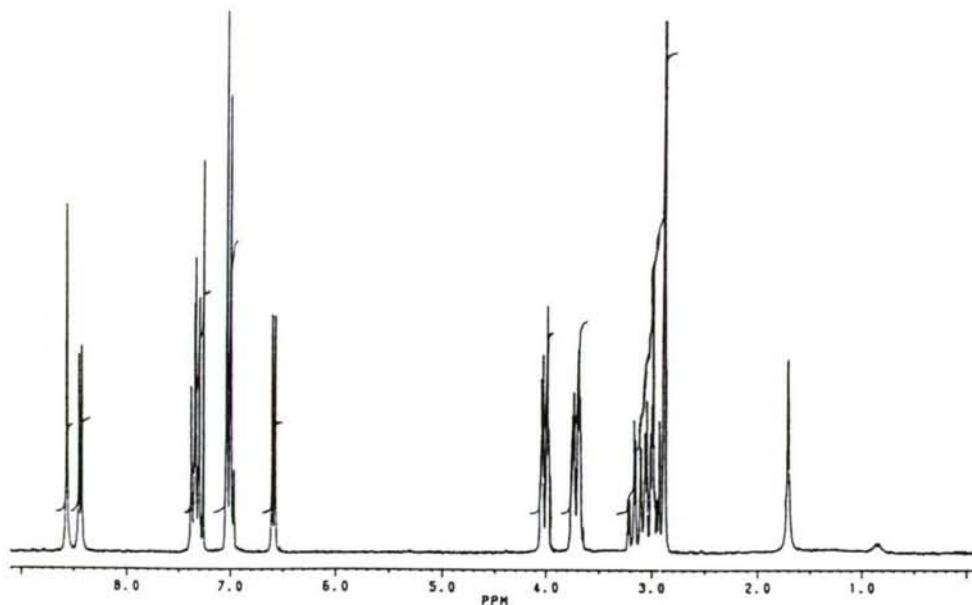
**115h**

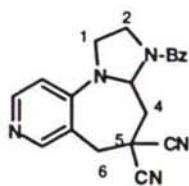
2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]tiazino[4,3-*a*][1,6]naftiridin-5,5-dicarbonitrilo (**115h**). RMN de ^1H : 2'39-2'46 (1H, m, Hec-2 ó 4); 2'70-2'98 (3H, m, Hec-2 ó 4, Hax-2,4); 3'35, 3'47 (2H, sist AB, $J = 16.4$ Hz, H-6); 3'49-3'57 (1H, m, Hax-1); 4'17-4'24 (1H, m, H-4a); 4'40-4'50 (1H, m, Hec-1); 6'68 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-10); 8'16 (1H, s, H-7); 8'29 (1H, d, $J = 5.8$ Hz, H-9). RMN de ^{13}C : 24'0 (C-2); 26'4 (C-6); 31'1 (C-4); 34'2 (C-5); 50'2 (C-1); 60'9 (C-4a); 107'6 (C-10); 110'5 (C-6a); 113'1, 113'4 (CN); 146'9 (C-10a); 150'1, 150'4 (C-7, C-9).



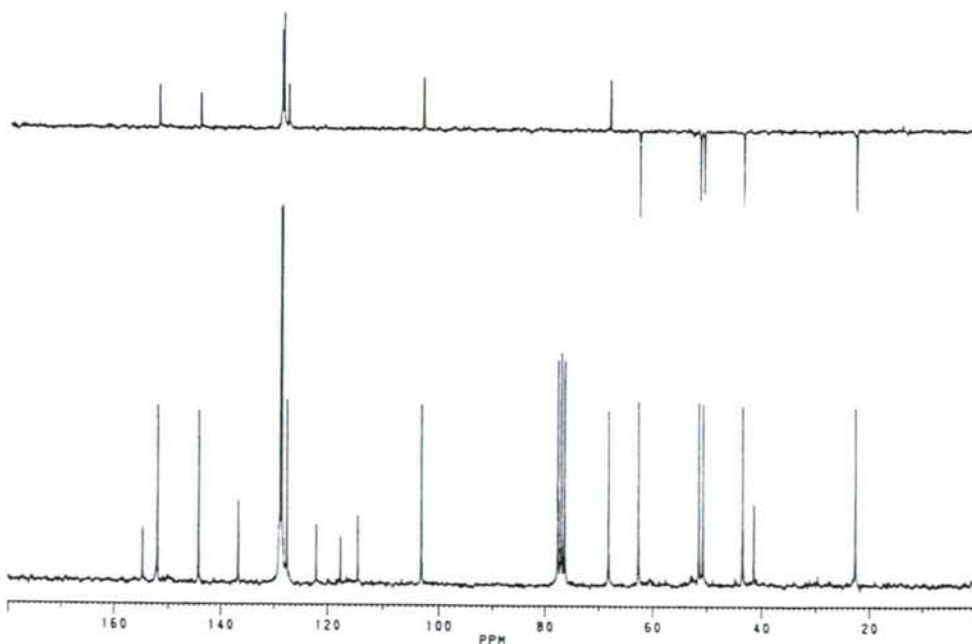
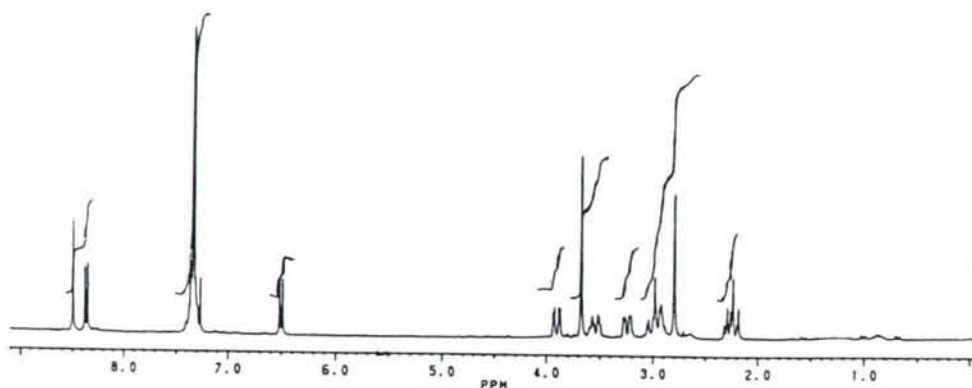


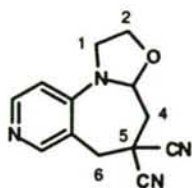
N-3-fenil-1,2,3a,4,5,6-hexahidroimidazo[3,2-*a*]pirido[3,4-*f*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148e**). RMN de ^1H : 2'83, 2'91 (2H, sistema AB, $J = 16'6$ Hz, H-6); 2'92-3'06 (2H, m, Hax-2,4); 3'09-3'16 (1H, m, Hax-1); 3'67-3'74 (2H, m, Hec-2,4); 3'97-4'04 (2H, m, H-3a, Hec-1); 6'58 (1H, d, $J = 5'5$ Hz, H-10); 6'99-7'04 (3H, m, Ph); 7'30-7'38 (2H, m, Ph); 8'43 (1H, d, $J = 5'5$ Hz, H-9); 8'56 (1H, s, H-7). RMN de ^{13}C : 22'6 (C-4); 41'6 (C-5); 43'6 (C-6); 48'7, 49'4 (C-1, C-2); 68'1 (C-3a); 103'3 (C-10); 114'4 (C-6a); 117'5, 122'2 (CN); 144'5, 152'3 (C-7, C-9); 154'7 (C-10a); 117'8, 121'8, 129'5, 150'2 (Ph).



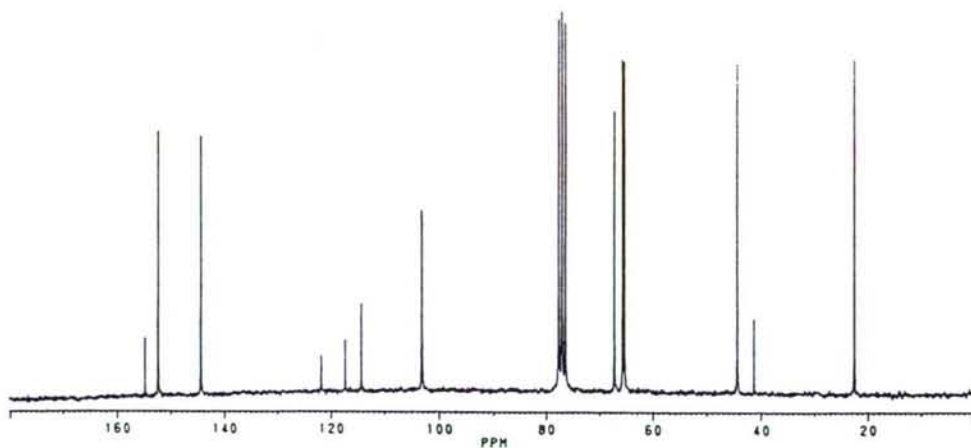
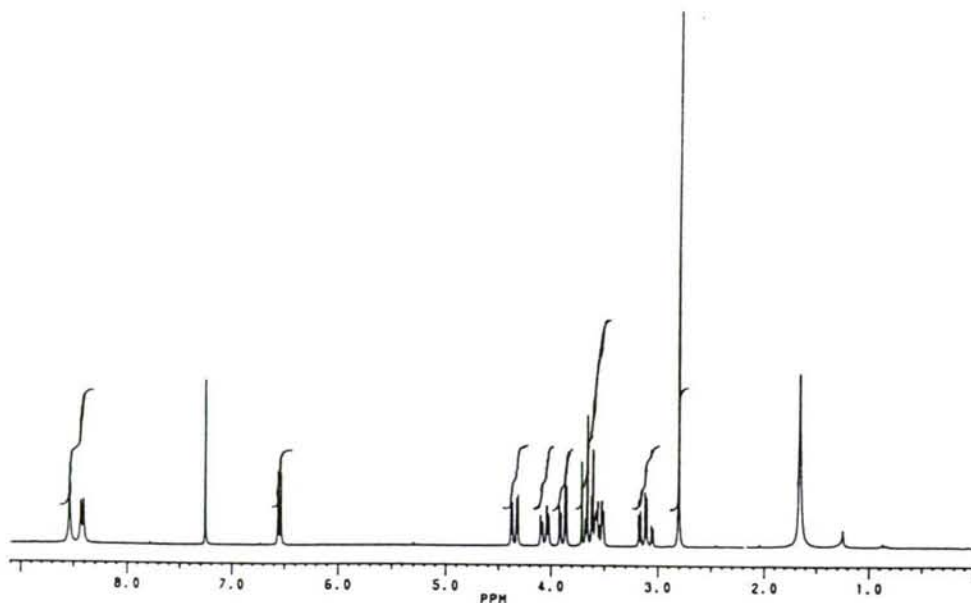
**148f**

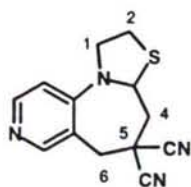
N-3-bencil-1,2,3a,4,5,6-hexahidroimidazo[3,2-*a*]pirido[3,4-*f*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148f**). RMN de ^1H : 2'18-2'32 (2H, m, Hax-1,4); 2'75, 2'84 (2H, sistema AB, $J = 16.6$ Hz, H-6); 2'91-3'09 (2H, m, Hax-2, Hec-264); 3'21-3'28 (2H, m, Hec-2,4); 3'49-3'61 (1H, m, H-3a); 3'68 (2H, s, CH_2Ph); 3'91 (1H, dd, $J = 3.1, 10.8$ Hz, Hec-1); 6'50 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-10); 7'32-7'35 (5H, m, Ph); 8'36 (1H, d, $J = 5.5$ Hz, H-9); 8'49 (1H, s, H-7). RMN de ^{13}C : 22'6 (C-4); 41'4 (C-5); 43'4 (C-6); 50'7, 51'5 (C-1, C-2); 62'7 (CH_2Ph); 68'3 (C-3a); 103'1 (C-10); 114'6 (C-6a); 117'6, 122'2 (CN); 144'2, 152'1 (C-7, C-9); 154'7 (C-10a); 127'6, 128'5, 128'8, 136'7 (Ph).



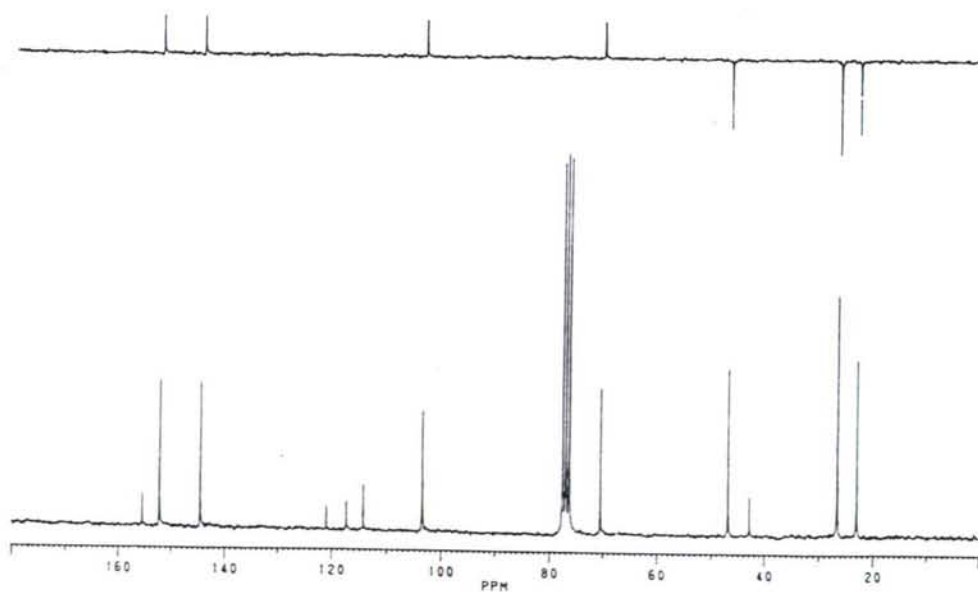
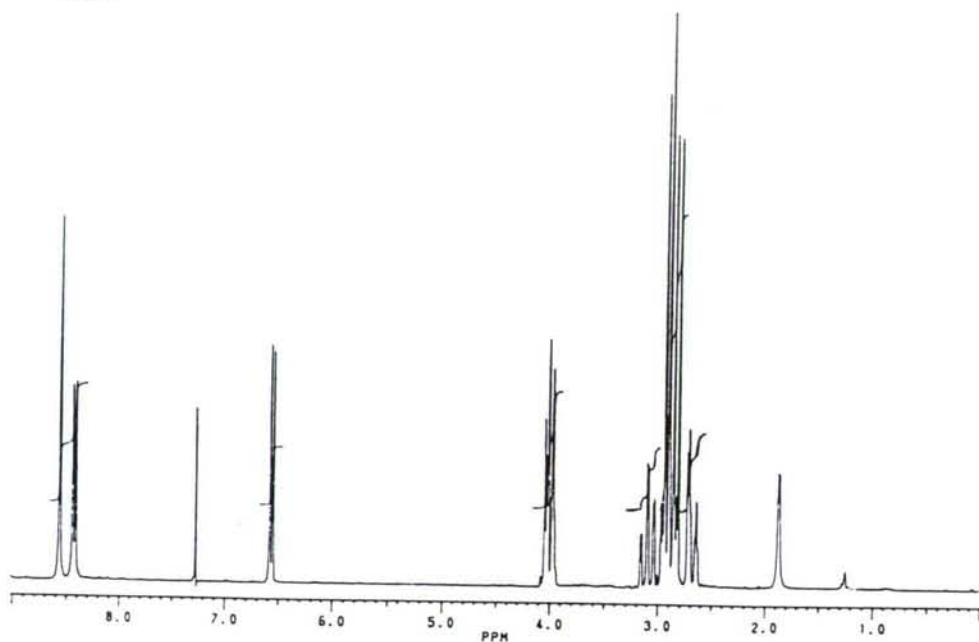
**148g**

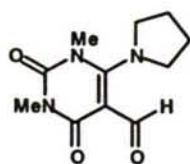
1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[3,2-*a*]pirido[3,4-*b*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148g**). RMN de ^1H : 2'82 (2H, s, H-6); 3'11 (1H, dt, $J = 4'1, 12'1$ Hz, Hax-1); 3'51-3'70 (3H, m, Hax-2, H-4); 3'89 (1H, dd, $J = 3'1, 10'7$ Hz, Hec-2); 4'06 (1H, dd, $J = 3'1, 11'8$ Hz, H-3a); 4'35 (1H, dd, $J = 3'1, 10'7$ Hz, Hec-1); 6'55 (1H, d, $J = 5'4$ Hz, H-10); 8'41 (1H, d, $J = 5'4$ Hz, H-9); 8'53 (1H, s, H-7). RMN de ^{13}C : 22'5 (C-4); 41'3 (C-5); 44'4 (C-6); 65'3 (C-1); 65'7 (C-2); 67'2 (C-3a); 103'1 (C-10); 114'3 (C-6a); 117'3, 121'8 (CN); 144'5, 152'4 (C-7, C-9); 154'8 (C-10a).



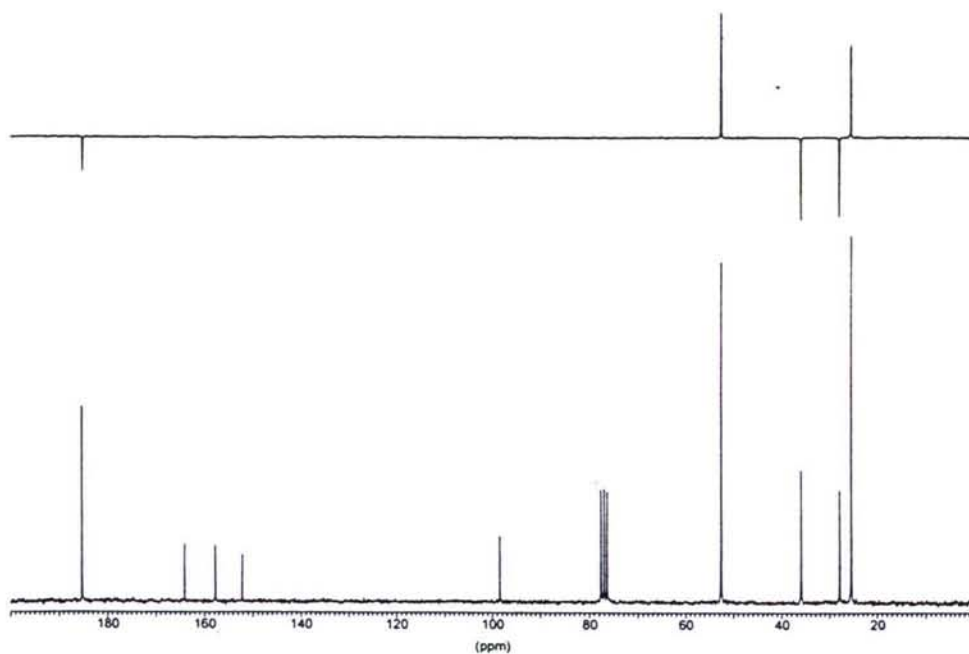
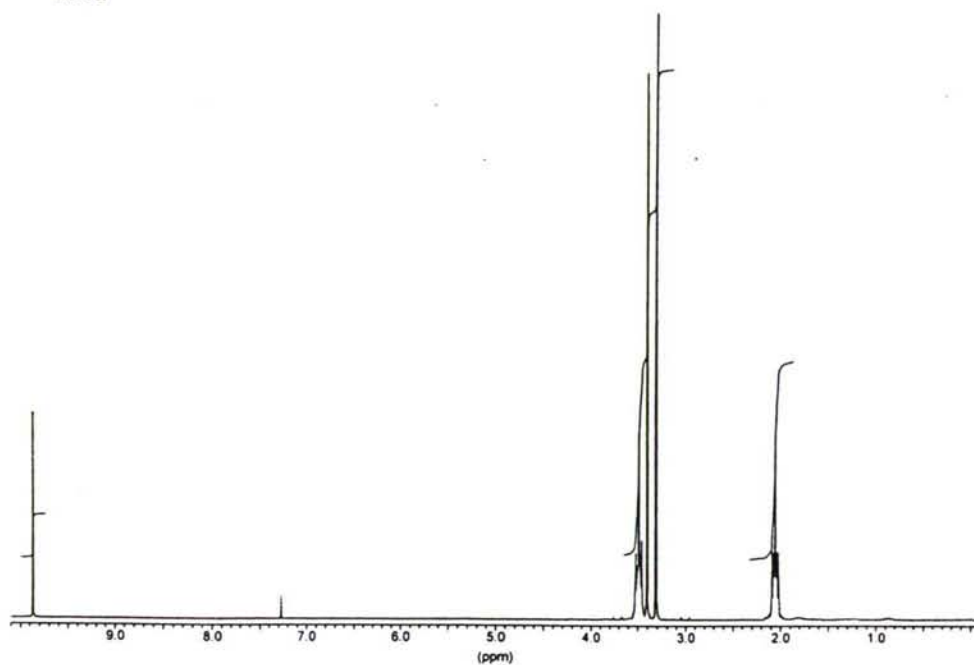
**148h**

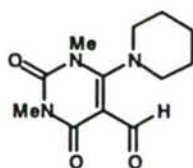
1,2,3a,4,5,6-hexahidro[1,4]tiazino[3,2-*a*]pirido[3,4-*b*]azepino-5,5-dicarbonitrilo (**148h**). RMN de ^1H : 2'63-2'73 (1H, m, Hec-2 ó 4); 2'81-2'97 (5H, m, Hec-2 ó 4, Hax-2,4, H-6); 3'03-3'16 (1H, dt, $J = 2'6, 11'8$ Hz, Hax-1); 3'96-4'04 (2H, m, Hec-1, H-3a); 6'57 (1H, d, $J = 5'5$ Hz, H-10); 8'43 (1H, d, $J = 5'8$ Hz, H-9); 8'56 (1H, s, H-7). RMN de ^{13}C : 23'0 (C-2), 26'6, 26'7 (C-4, C-6); 42'9 (C-5); 46'9 (C-1); 70'5 (C-3a); 103'6 (C-10); 114'3 (C-6a); 117'4, 121'0 (CN); 144'6, 152'3 (C-7, C-9); 155'3 (C-10a).



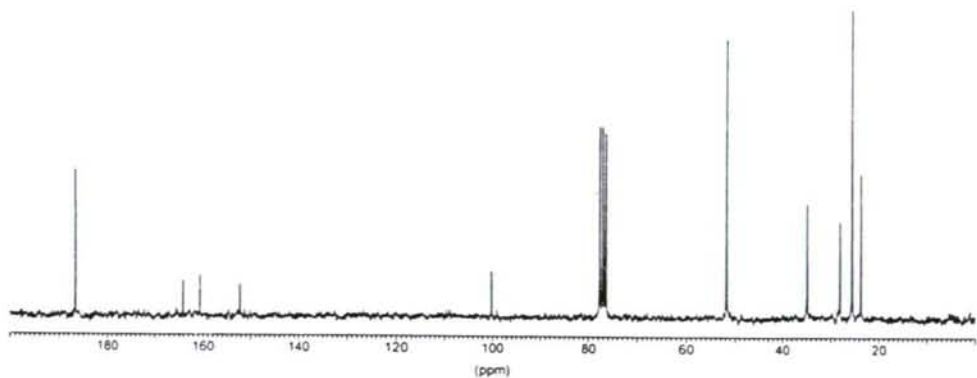
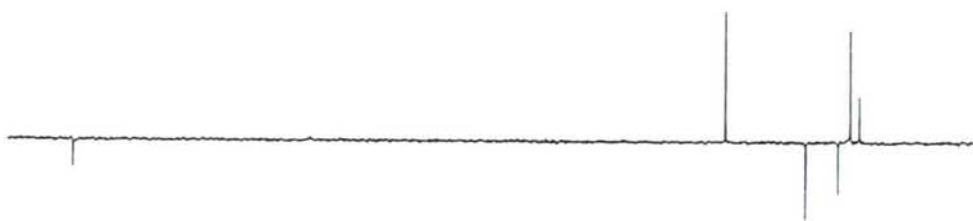
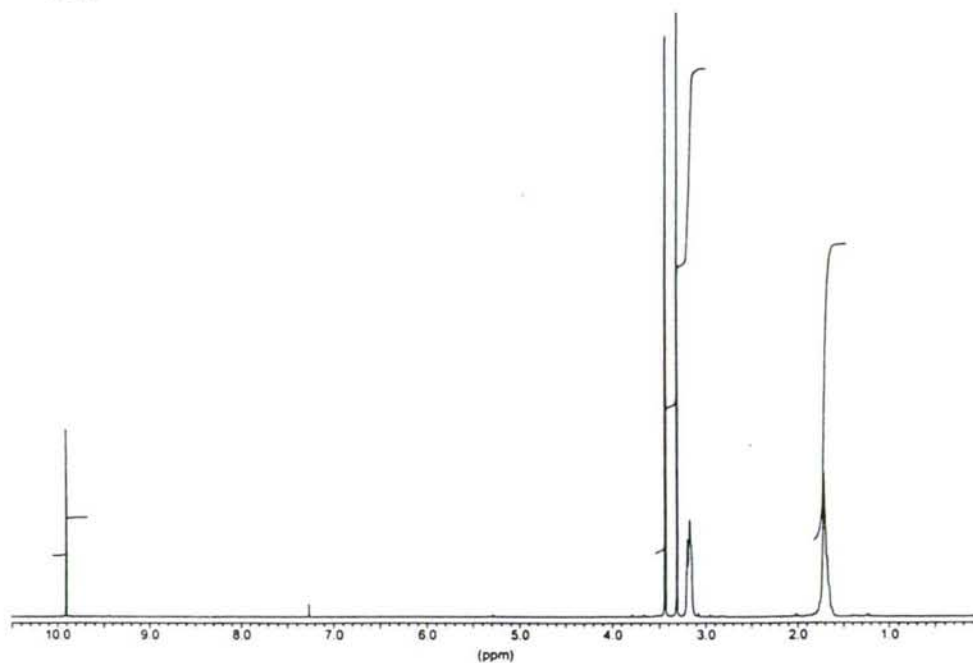
**164a**

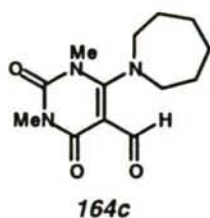
5-formil-1,3-dimetil-6-(1-pirrolidinil)uracilo (**164a**). RMN de ^1H : 1'77-1'90 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'02 (3H, s, 3- NCH_3); 3'20 (3H, s, 1- NCH_3); 3'27-3'38 (4H, m, NCH_2); 9'54 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 25'4 (NCH_2CH_2); 27'9 (3- NCH_3); 36'0 (1- NCH_3); 52'6 (NCH_2); 98'6 (C-5); 152'3 (C-1,3); 157'9 (C-6); 164'3 (C-1,3); 185'6 (CHO).



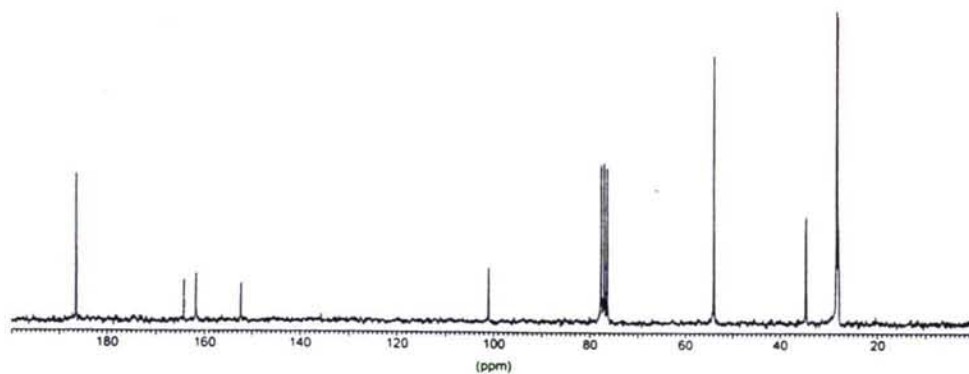
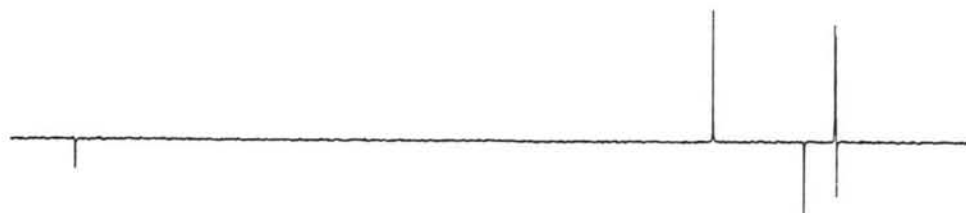
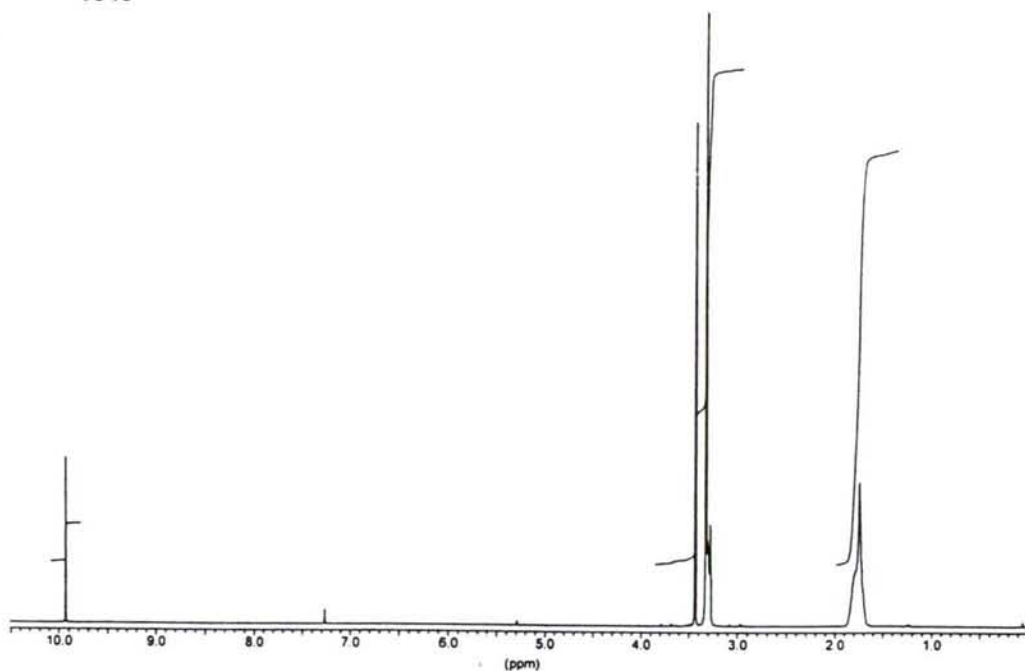
**164b**

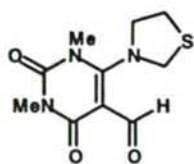
5-formil-1,3-dimetil-6-piperidinuracilo (**164b**). RMN de ^1H : 1'63-1'72 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'17-3'20 (4H, m, NCH_2); 3'31 (3H, s, 3- NCH_3); 3'44 (3H, s, 1- NCH_3); 10'36 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 23'6 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 25'4 (NCH_2CH_2); 27'9 (3- NCH_3); 34'8 (1- NCH_3); 51'7 (NCH_2); 100'2 (C-5); 152'4 (C-1,3); 160'7 (C-6); 164'2 (C-1,3); 186'8 (CHO).



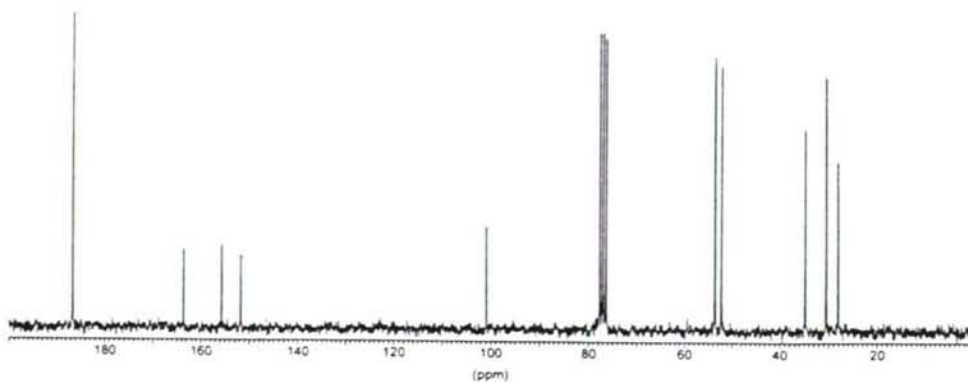
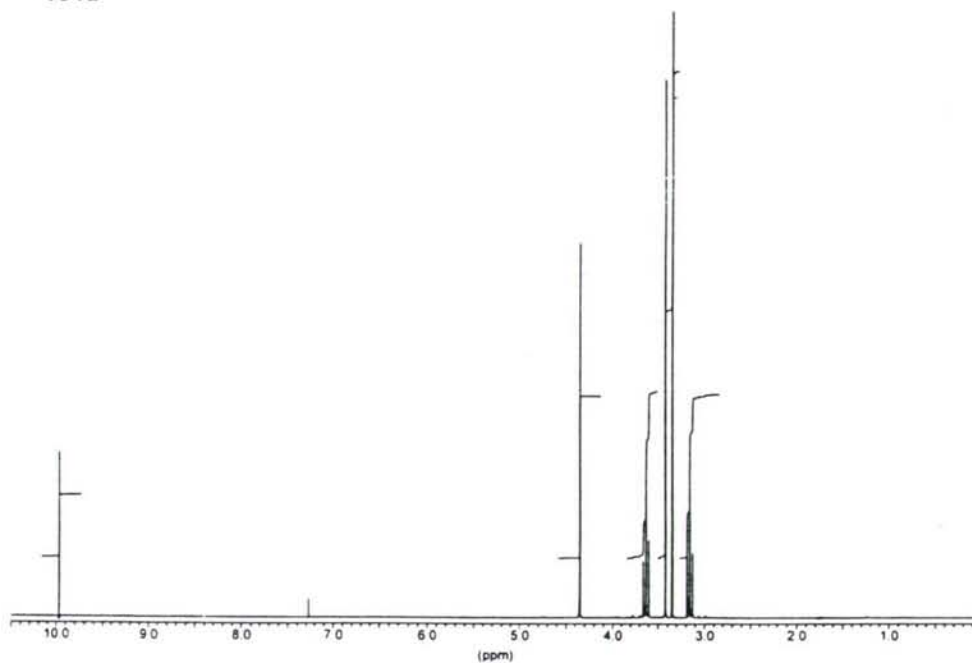


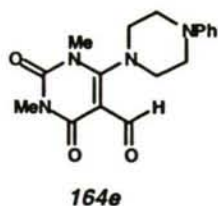
5-formil-1,3-dimetil-6-(1-perhidroazepinil)uracilo (**164c**). RMN de ^1H : 1'75-1'79 (8H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'28-3'31 (4H, m, NCH_2); 3'33 (3H, s, 3- NCH_3); 3'43 (3H, s, 1- NCH_3); 9'93 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'9 (3- NCH_3); 28'2 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'4 (NCH_2CH_2); 34'7 (1- NCH_3); 53'9 (NCH_2); 101'0 (C-5); 152'3 (C-1,3); 161'8 (C-6); 164'3 (C-1,3); 186'5 (CHO).



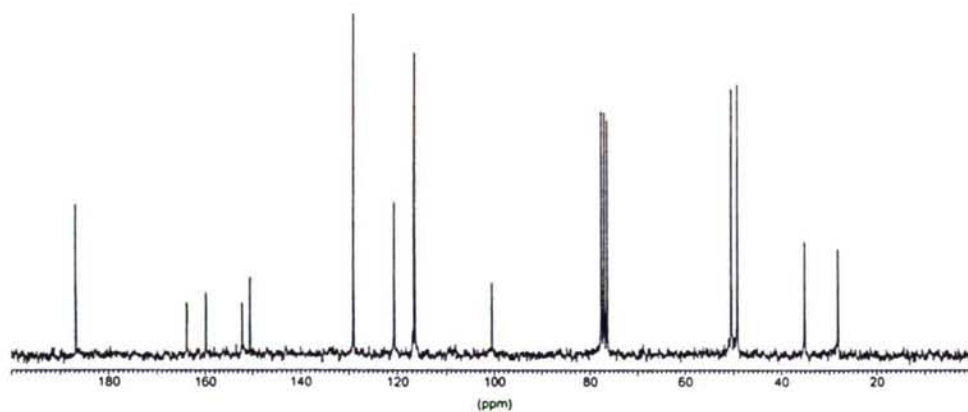
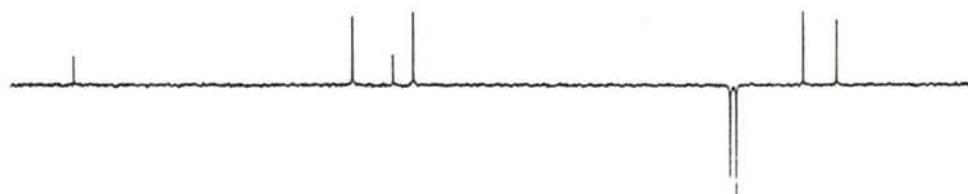
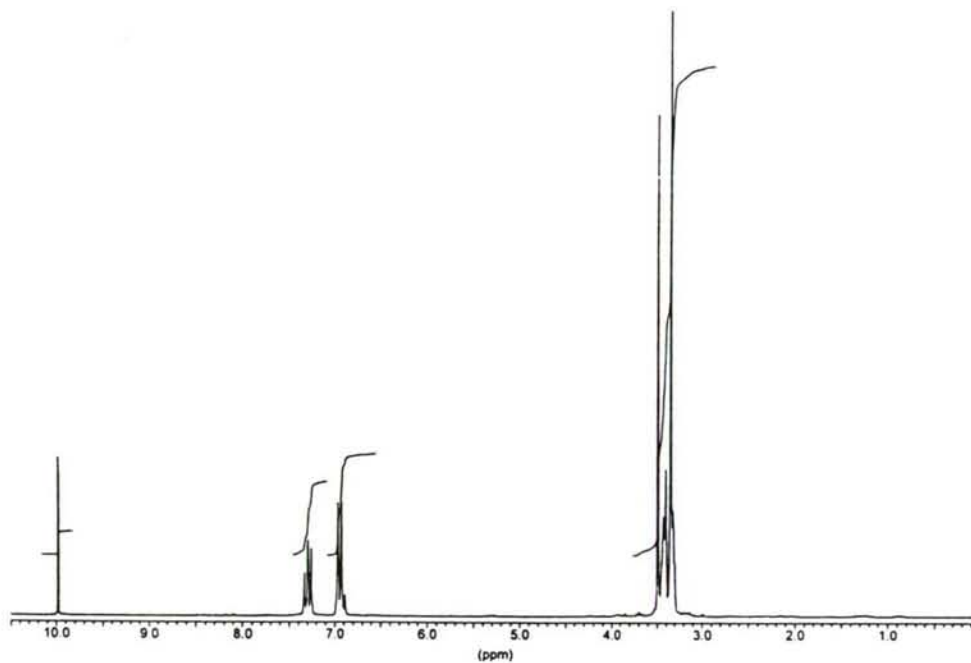
**164d**

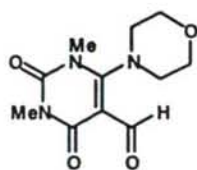
5-formil-1,3-dimetil-6-[1,3]tiazolidiniluracilo (**164d**). RMN de ^1H : 3'16 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, SCH_2); 3'36 (3H, s, 3-N CH_3); 3'43 (3H, s, 1-N CH_3); 3'64 (2H, t, $J = 6.3$ Hz, NCH_2); 4'36 (2H, s, NCH_2S); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'0 (3-N CH_3); 30'4 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 34'7 (1-N CH_3); 52'1 ($\text{SCH}_2\text{CH}_2\text{N}$); 53'5 (SCH_2N); 100'8 (C-5); 151'8 (C-1,3); 155'7 (C-6); 163'6 (C-1,3); 186'6 (CHO).



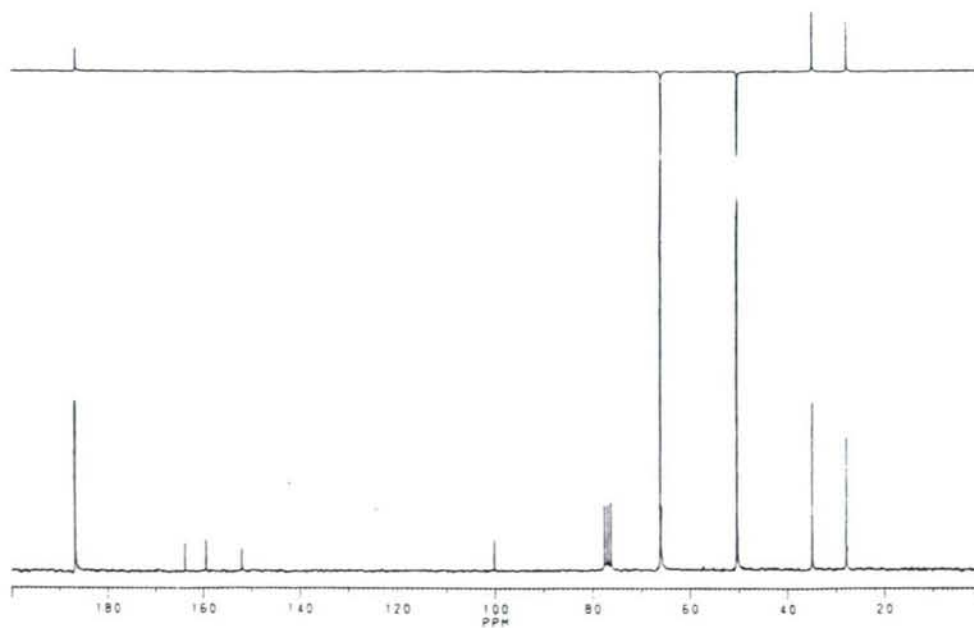
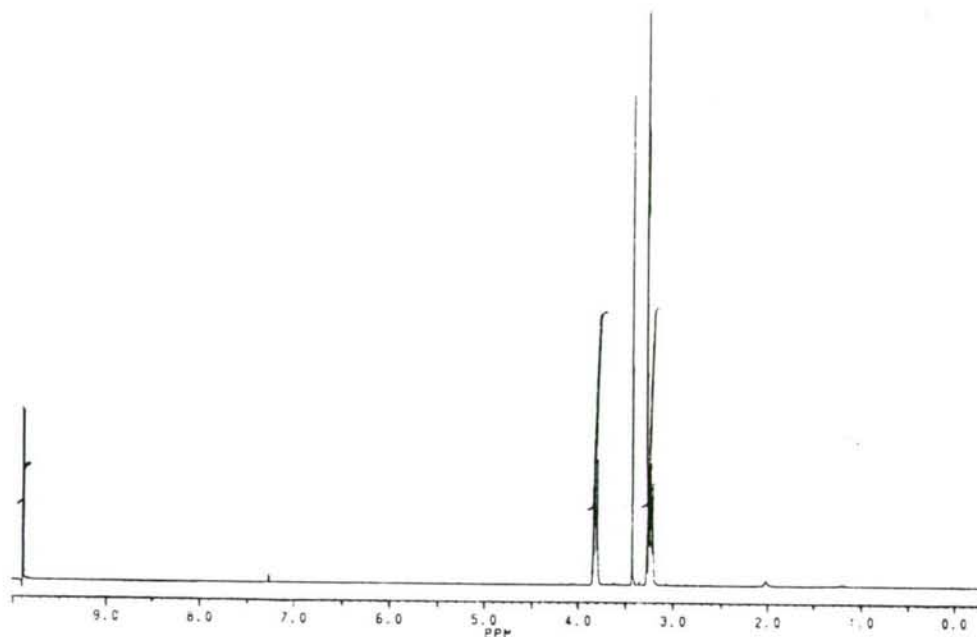


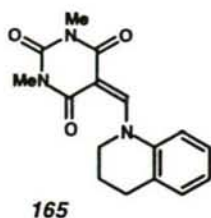
6-(*N*-4-fenilpiperazino)-5-formil-1,3-dimetiluracilo (**164e**). RMN de ^1H : 3'31-3'32 (4H, m, PhNCH_2); 3'35 (3H, s, 3-N CH_3); 3'40-3'47 (4H, m, NCH_2); 3'49 (3H, s, 1-N CH_3); 6'93-6'97 (3H, m, Ph); 7'25-7'39 (2H, m, Ph); 9'99 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'1 (3-N CH_3); 35'1 (1-N CH_3); 49'2 (PhNCH_2); 50'4 (NCH_2); 100'5 (CCHO); 116'5, 120'7, 129'2, 150'6 (Ph); 152'2 (C-1,3); 159'9 (NCN); 164'0 (C-1,3); 186'9 (CHO).



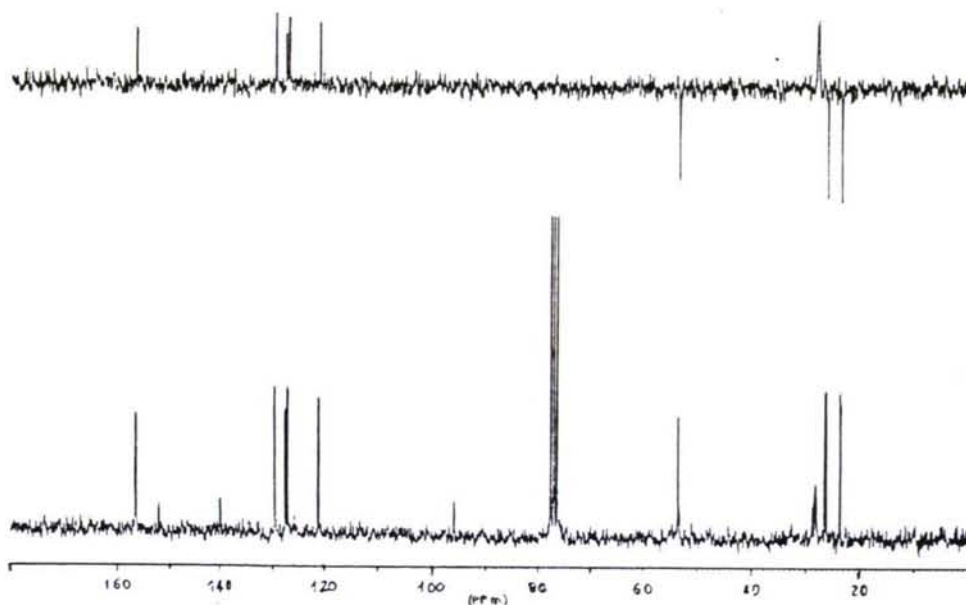
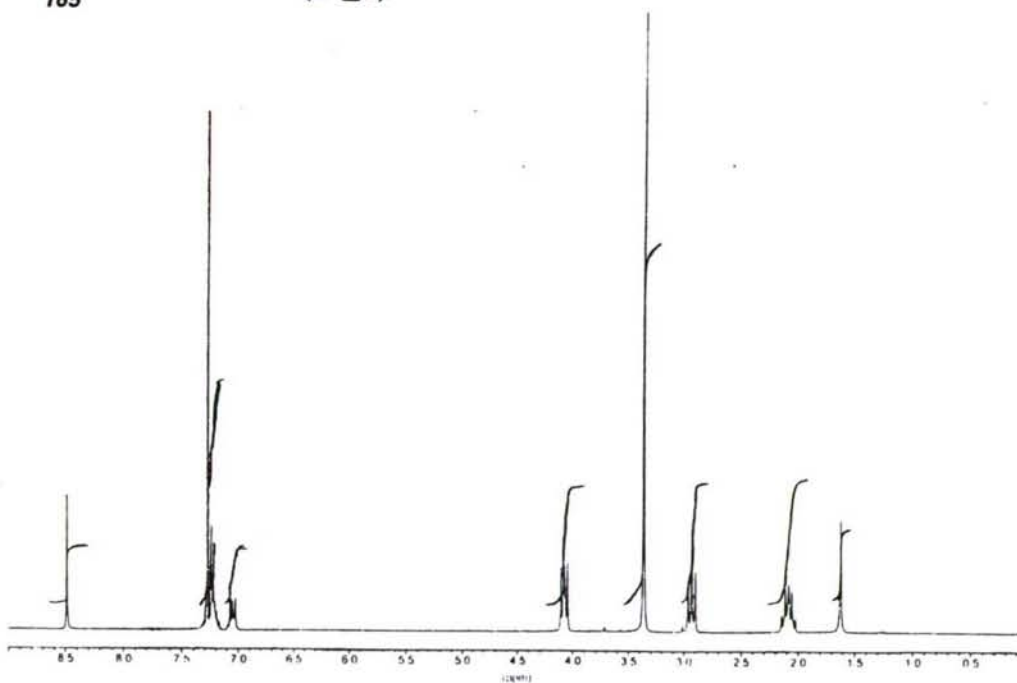
**164f**

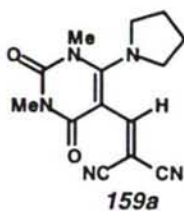
5-formil-1,3-dimetil-6-morfolinuracilo (**164f**). RMN de ^1H : 3'22-3'26 (4H, m, NCH_2); 3'28 (3H, s, 3- NCH_3); 3'43 (3H, s, 1- NCH_3); 3'80-3'84 (4H, m, OCH_2); 9'89 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'0 (3- NCH_3); 35'1 (1- NCH_3); 50'6 (NCH_2); 66'2 (OCH_2); 100'2 (CCHO); 152'1 (C-1,3); 159'6 (NCN); 164'0 (C-1,3); 186'7 (CHO).



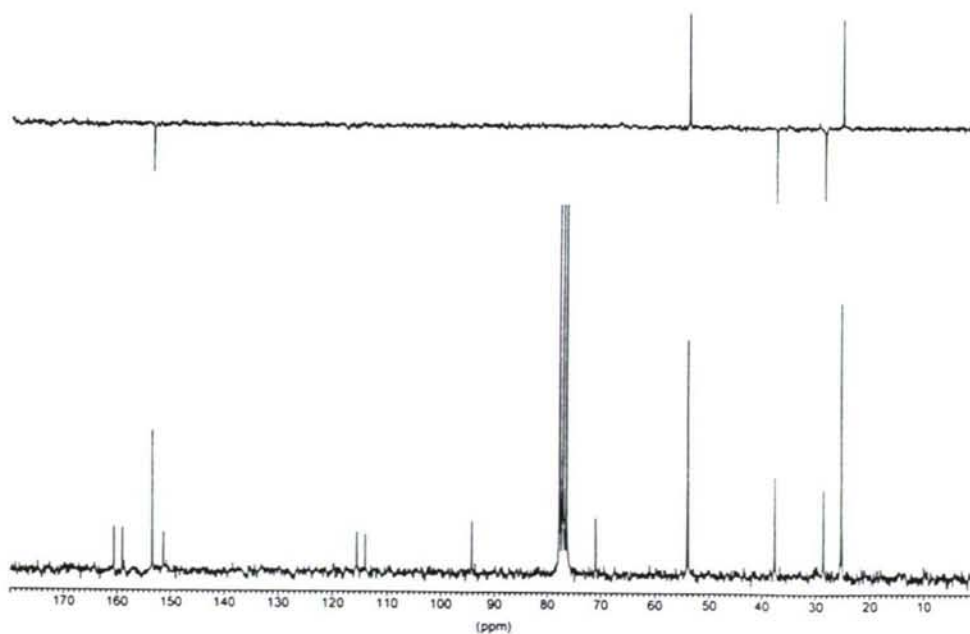
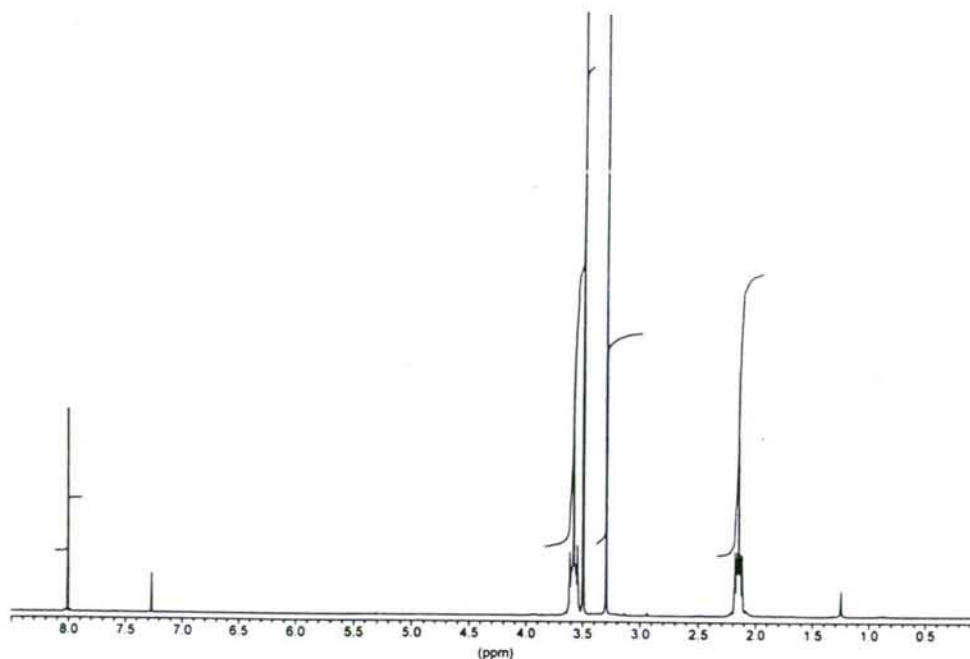


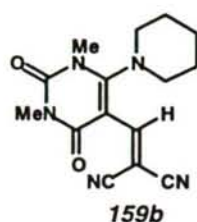
3,5-dimetil-N-4-(1,2,3,4-tetraquino-1-il)metylenpirimidin-2,4,6-triona (165). RMN de ^1H : 2'03-2'15 (2H, m, NCH_2CH_2); 2'90-2'97 (2H, t, $J = 6.6$ Hz, CH_2Ph); 3'37 (6H, s, NCH_3); 4'05-4'11 (2H, m, NCH_2); 7'03-7'31 (4H, m, Ph); 8'49 (1H, s, $\text{C}=\text{CH}$). RMN de ^{13}C : 23'6 (NCH_2CH_2); 26'1 (CH_2Ph); 27'9, 28'0 ($\text{C}-1,3$); 53'4 (NCH_2); 95'7 ($\text{C}=\text{CH}$); 121'2, 127'2, 127'6, 129'6, 140'0 (Ph); 152'3 ($\text{C}=\text{O}$); 156'6 ($\text{C}=\text{CH}$).



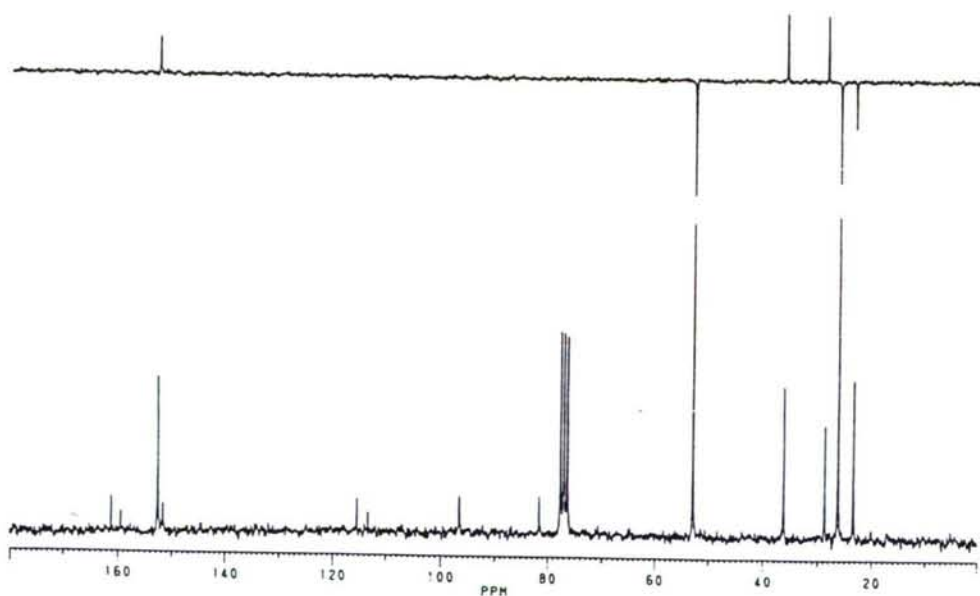
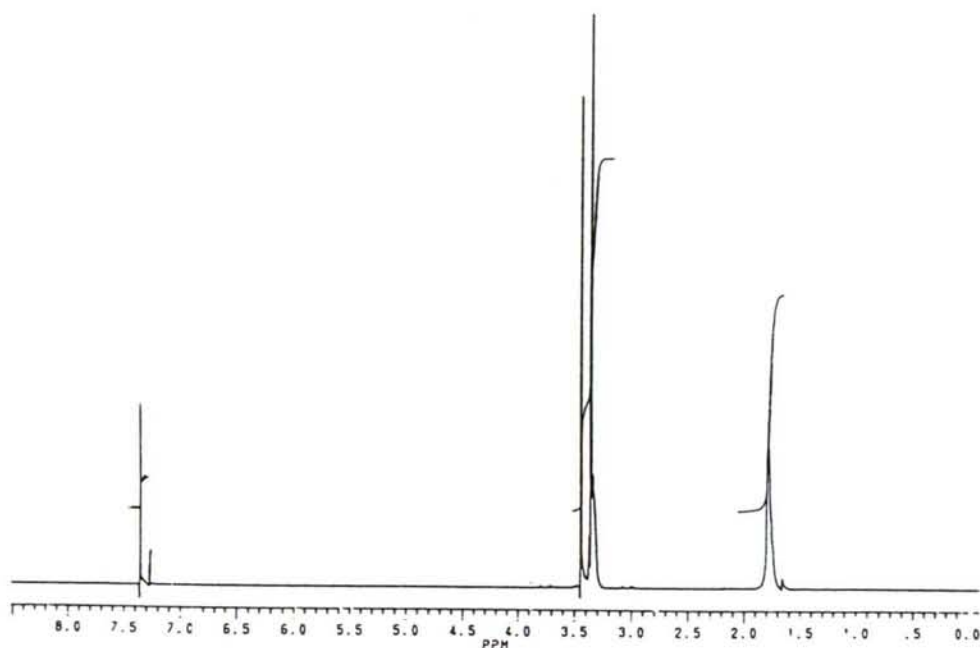


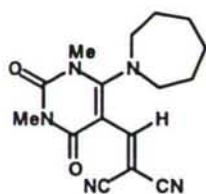
5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-(1-pirrolidinil)uracilo (**159a**). RMN de ^1H : 2'09-2'22 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'30 (3H, s, 3- NCH_3); 3'50 (3H, s, 1- NCH_3); 3'55-3'65 (4H, m, NCH_2); 8'00 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 25'1 (NCH_2CH_2); 28'4 (3- NCH_3); 37'4 (1- NCH_3); 53'9 (NCH_2); 70'6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 94'2 ($\text{C}=\text{C}$); 114'0, 115'6 (CN); 151'4 (C-1,3); 153'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 159'0 (NCN); 160'6 (C-1,3).



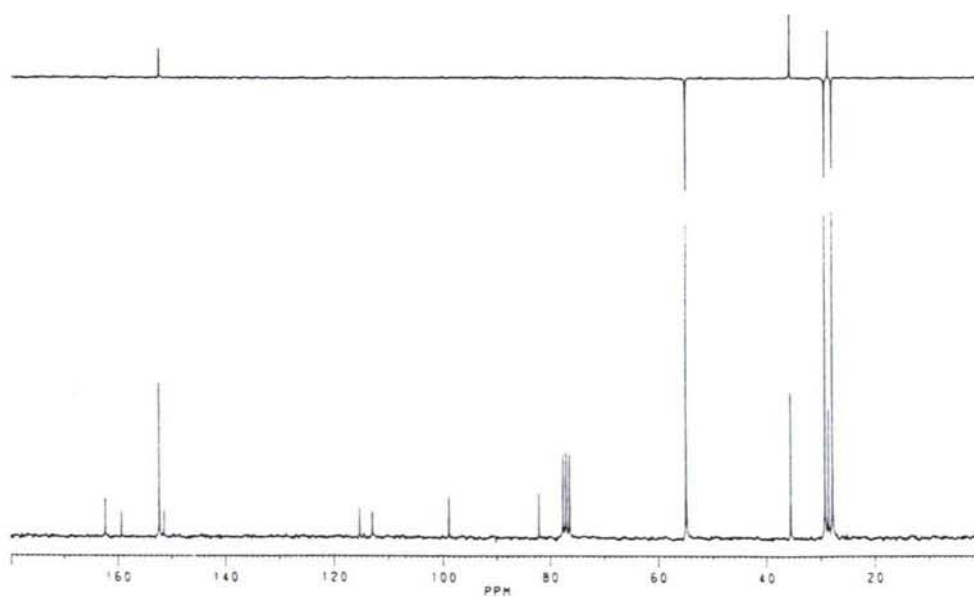
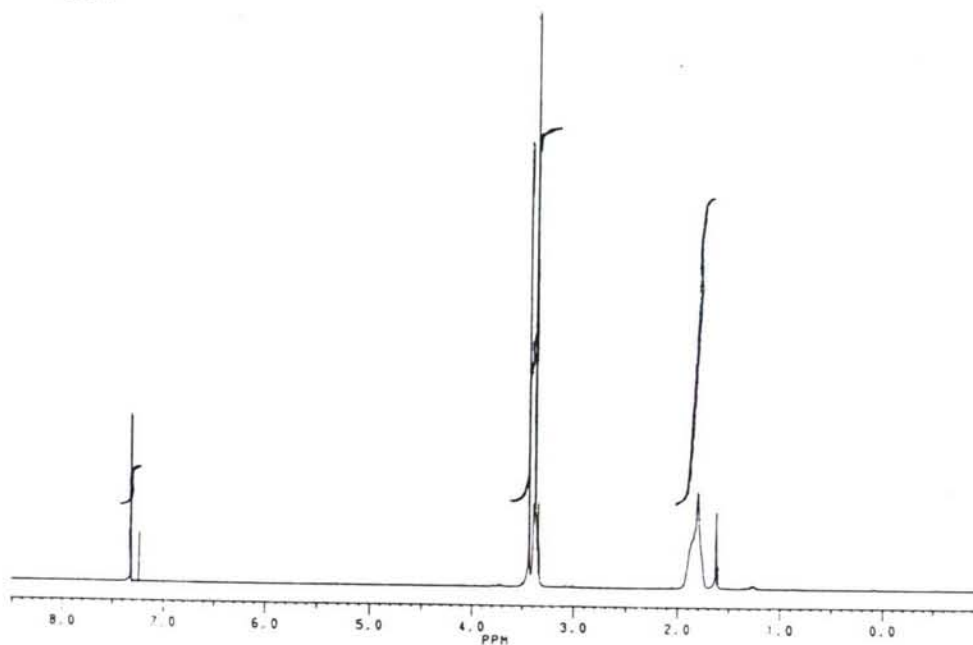


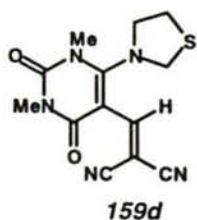
5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-piperidinuracilo (**159b**). RMN de ^1H : 1'74-1'79 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'35 (3H, s, 3- NCH_3); 3'34-3'39 (4H, m, NCH_2); 3'44 (3H, s, 1- NCH_3); 7'35 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 23'3 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'2 (NCH_2CH_2); 28'7 (3- NCH_3); 36'3 (1- NCH_3); 52'8 (NCH_2); 81'6 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 96'5 ($\text{C}=\text{C}$); 113'3, 115'3 (CN); 151'7 (C-1,3); 152'7 ($\text{CH}=\text{C}$); 159'4 (NCN); 161'2 (C-1,3).



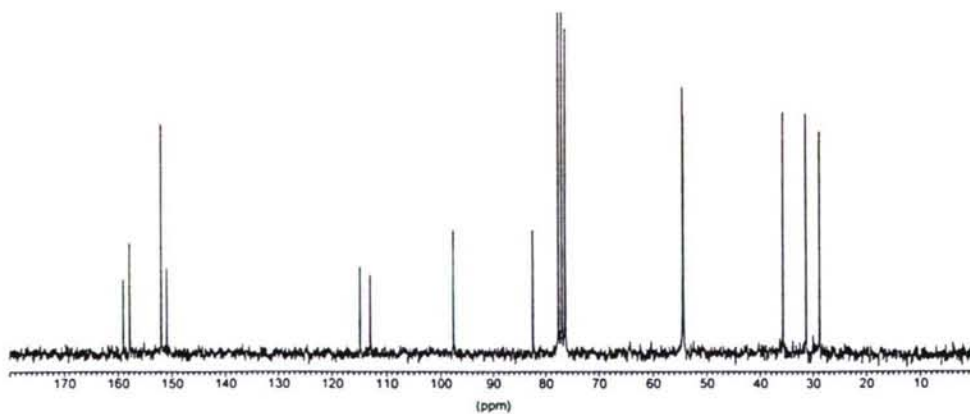
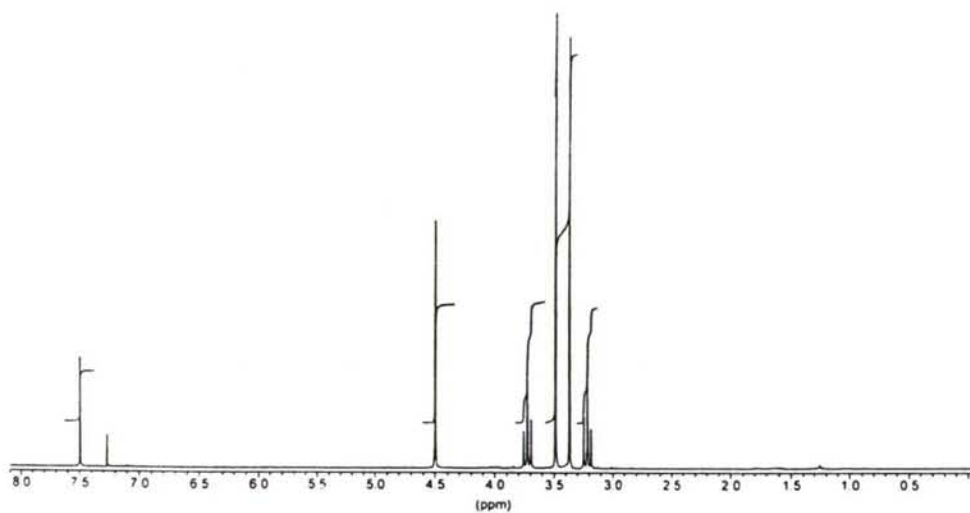
**159c**

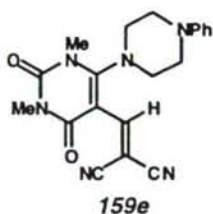
5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-(1-perhidrozepinil)uracilo (**159c**). RMN de ^1H : 1'63-1'85 (8H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'31-3'40 (4H, m, NCH_2); 3'37 (3H, s, 3-N CH_3); 3'43 (3H, s, 1-N CH_3); 7'32 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 27'9 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'6 (3-N CH_3); 29'3 (NCH_2CH_2); 35'6 (1-N CH_3); 54'9 (NCH_2); 82'2 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 98'9 ($\text{C}=\text{C}$); 112'9, 115'4 (CN); 151'5 (C-1,3); 152'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 159'4 (NCN); 162'4 (C-1,3).



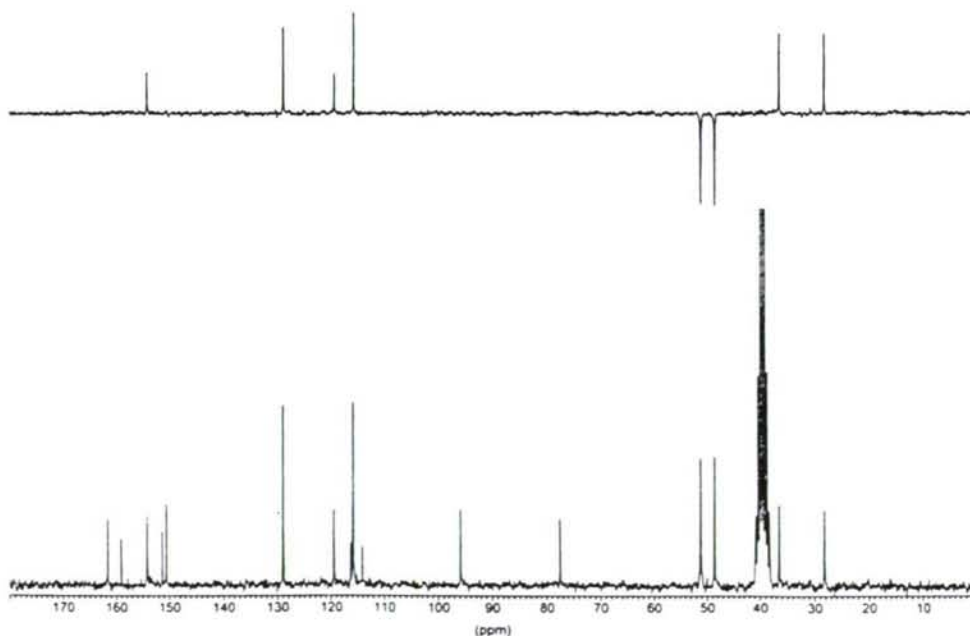
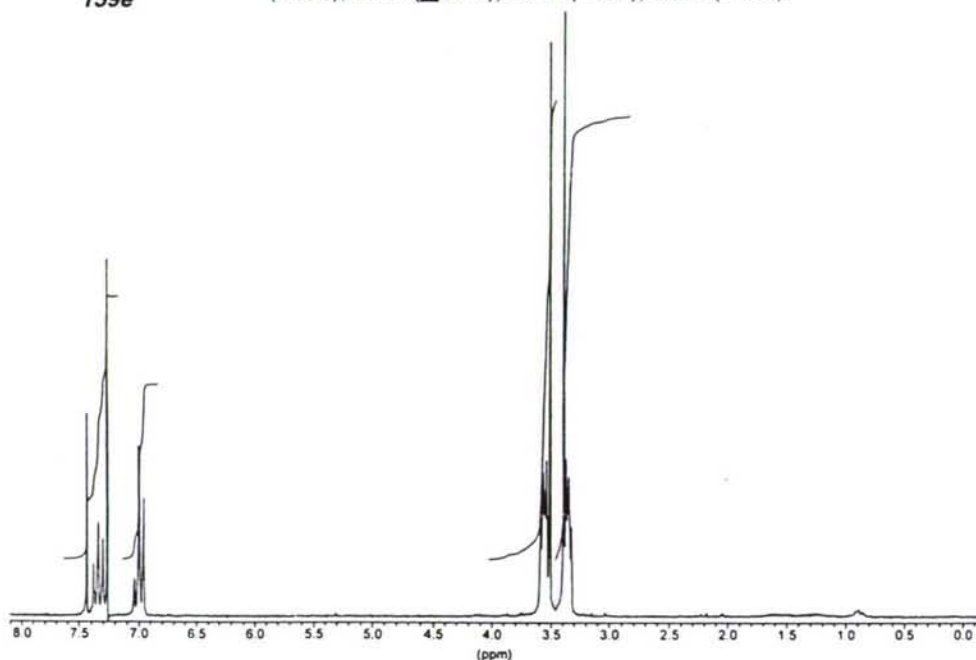


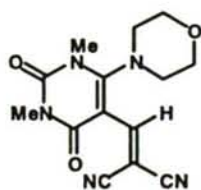
5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-[1,3]tiazolidiniluracilo (**159d**). RMN de ^1H : 3'21 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, SCH_2); 3'37 (3H, s, 3-N CH_3); 3'49 (3H, s, 1-N CH_3); 3'72 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, N CH_2); 4'50 (2H, s, SCH_2N); 7'50 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 28'7 (3-N CH_3); 31'3 (N $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 35'7 (1-N CH_3); 54'2 (N $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{S}$); 54'4 (N CH_2S); 82'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 97'6 ($\text{C}=\text{C}$); 113'0, 114'9 (CN); 151'0 (C-1,3); 152'1 ($\text{CH}=\text{C}$); 157'9 (NCN); 159'1 (C-1,3).



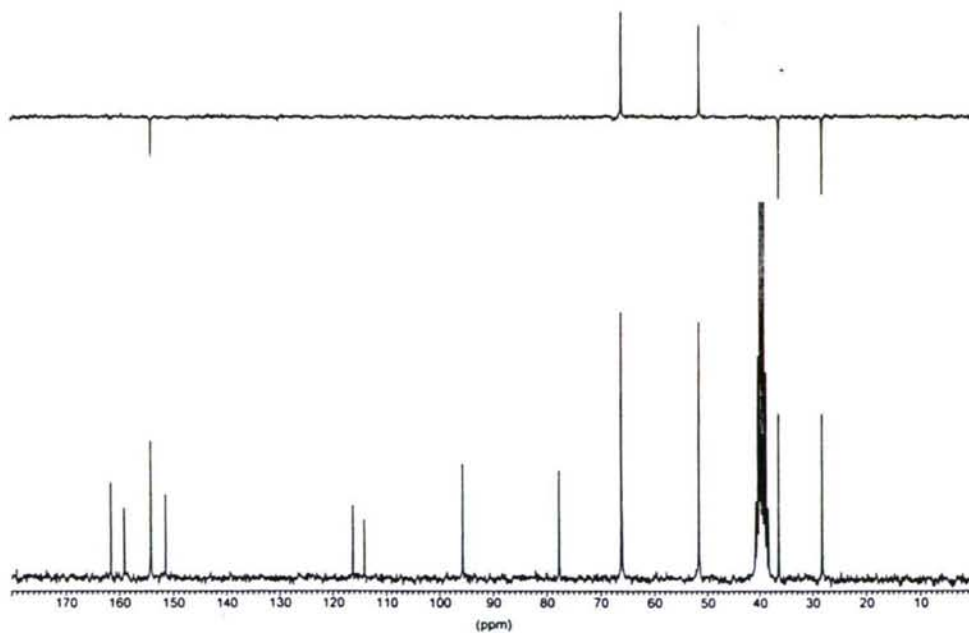
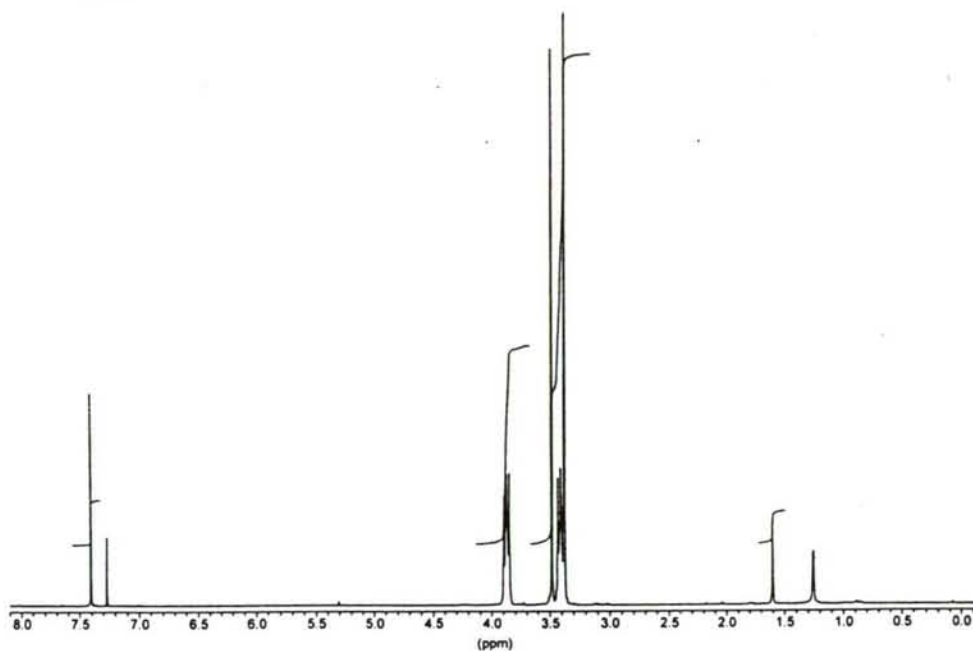


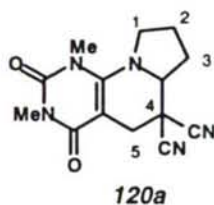
5-(2,2-dicianovinil)-6-(*N*-4-fenilpiperazinil)-1,3-dimetiluracilo (**159e**).
 RMN de ^1H : 3'24-3'38 (4H, m, PhNCH_2); 3'39 (3H, s, 3- NCH_3); 3'51 (3H, s, 1- NCH_3); 3'54-3'59 (4H, m, NCH_2); 6'96-7'04 (3H, m, Ph); 7'30-7'38 (2H, m, Ph); 7'44 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C ($\text{DMSO}-d_6$): 28'1 (3- NCH_3); 36'5 (1- NCH_3); 48'6 (PhNCH_2); 51'1 (NCH_2); 77'5 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 95'9 ($\text{C}=\text{C}$); 114'1, 116'3 (CN); 115'9, 119'5, 129'0, 150'6 (Ph); 151'4 (2-CO); 154'2 ($\text{CH}=\text{C}$); 159'1 (NCN); 161'7 (4-CO).



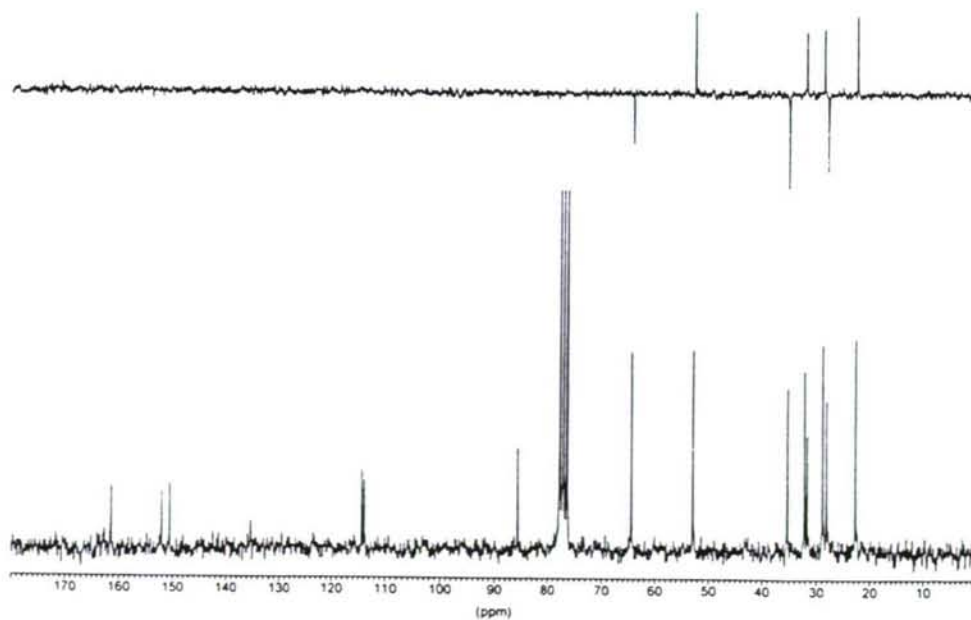
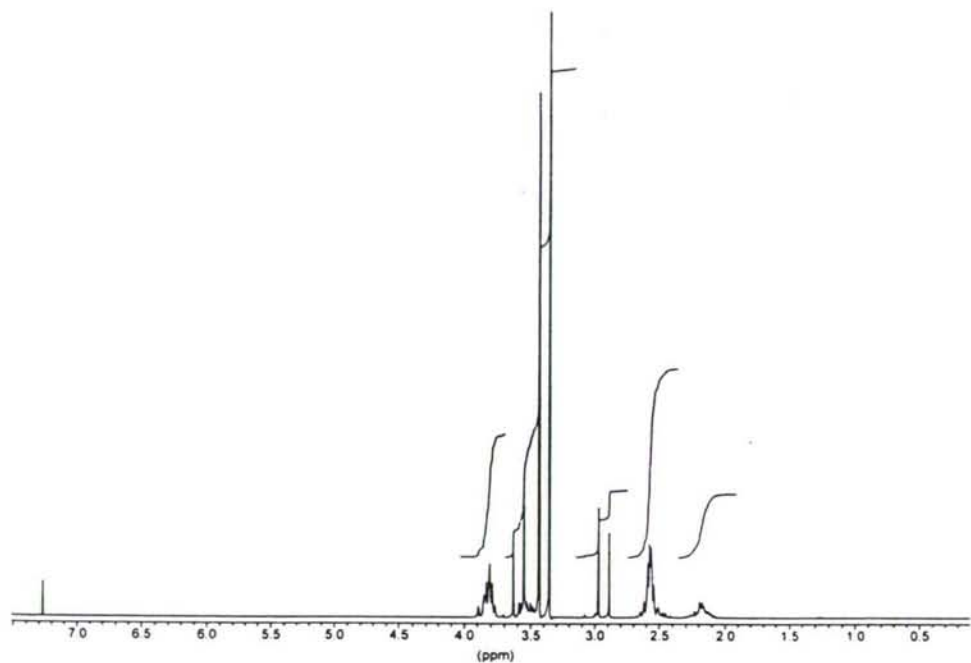
**159f**

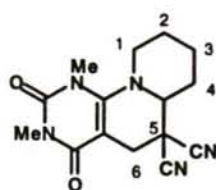
5-(2,2-dicianovinil)-1,3-dimetil-6-morfolinuracilo (**159f**). RMN de ^1H : 3'35-3'44 (4H, m, NCH_2); 3'37 (3H, s, 3- NCH_3); 3'48 (3H, s, 1- NCH_3); 3'85-3'89 (4H, m, OCH_2); 7'41 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 28'1 (3- NCH_3); 36'3 (1- NCH_3); 51'5 (NCH_2); 66'1 (OCH_2); 77'7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 95'7 ($\text{C}=\text{C}$); 114'1, 116'3 (CN); 151'4 (C-1,3); 154'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 159'1 (NCN); 161'6 (C-1,3).



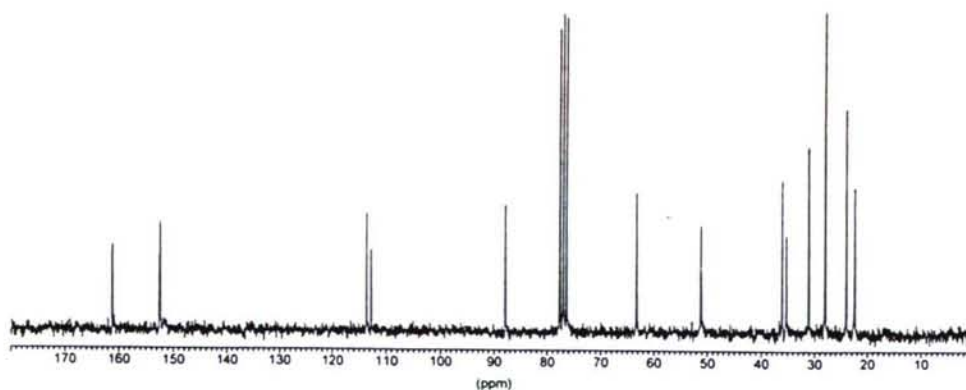
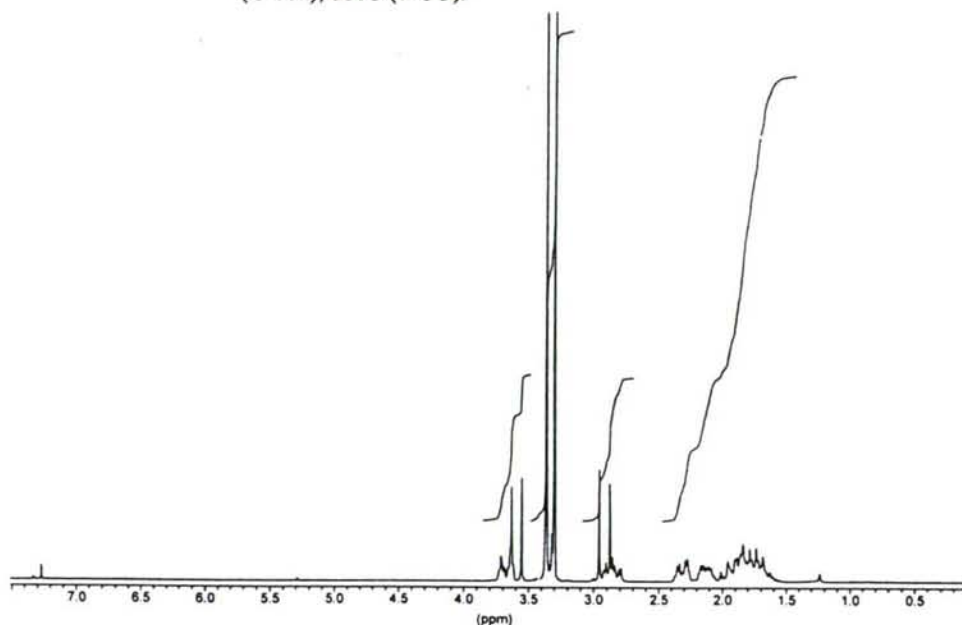


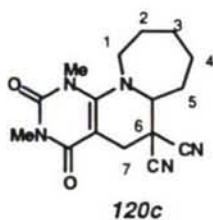
6,8-dimetoxi-5,7-dioxo-1,2,3,3a,4,5-hexahidropirrol[2',1':6,1]pirido [2,3-d]pirimidin-4,4-dicarbonitrilo (**120a**). RMN de ^1H : 2'08-2'30 (1H, m); 2'41-2'65 (3H, m); 2'93, 3'59 (2H, sist AB, $J = 16.1$ Hz, H-5); 3'36 (3H, s, 7-NCH₃); 3'44 (3H, s, 9-NCH₃); 3'48-3'59 (1H, m); 3'71-3'89 (2H, m). RMN de ^{13}C : 22'6 (C-2); 28'1 (7-NCH₃); 28'8 (C-3); 31'6 (C-4); 32'1 (C-5); 35'2 (9-NCH₃); 52'8 (C-1); 64'4 (C-3a); 85'6 (C-5a); 113'9, 114'4 (CN); 150'6 (8-CO); 152'1 (C-9a); 161'4 (6-CO).



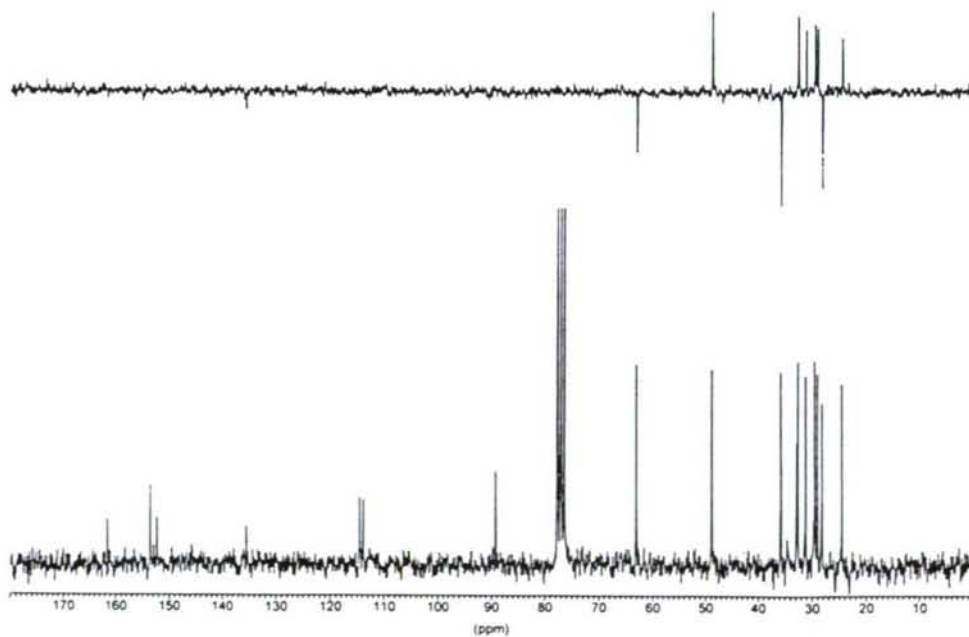
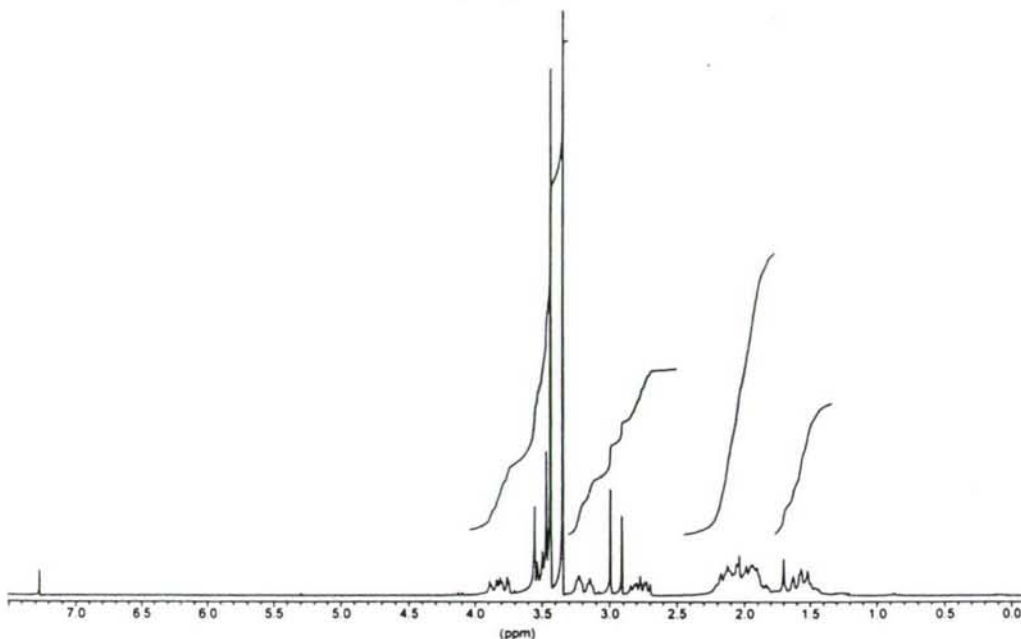
**120b**

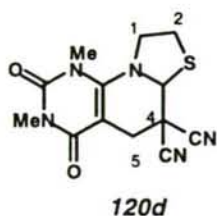
7,9-dimetoxi-6,8-dioxo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[2',1':6,1]pirido [2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**120b**). RMN de ^1H : 1'56-2'09 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 2'11-2'17 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'27-2'37 (1H, m, Hec-2); 2'61-2'94 (1H, m, Hax-1); 2'94, 3'60 (2H, sist AB, $J = 16.1$ Hz, H-6); 3'29 (3H, s, 8-NCH₃); 3'32-3'42 (1H, m, H-4a); 3'36 (3H, s, 10-NCH₃); 3'62-3'71 (1H, s, Hec-1). RMN de ^{13}C : 22'4, 23'9 (C-2, C-3); 27'8 (8-NCH₃); 27'9 (C-4); 31'0 (C-6); 35'2 (C-5); 35'9 (10-NCH₃); 51'1 (C-1); 63'2 (C-4a); 87'9 (C-6a); 112'8, 113'7 (CN); 152'5 (9-CO); 152'7 (C-10a); 161'3 (7-CO).



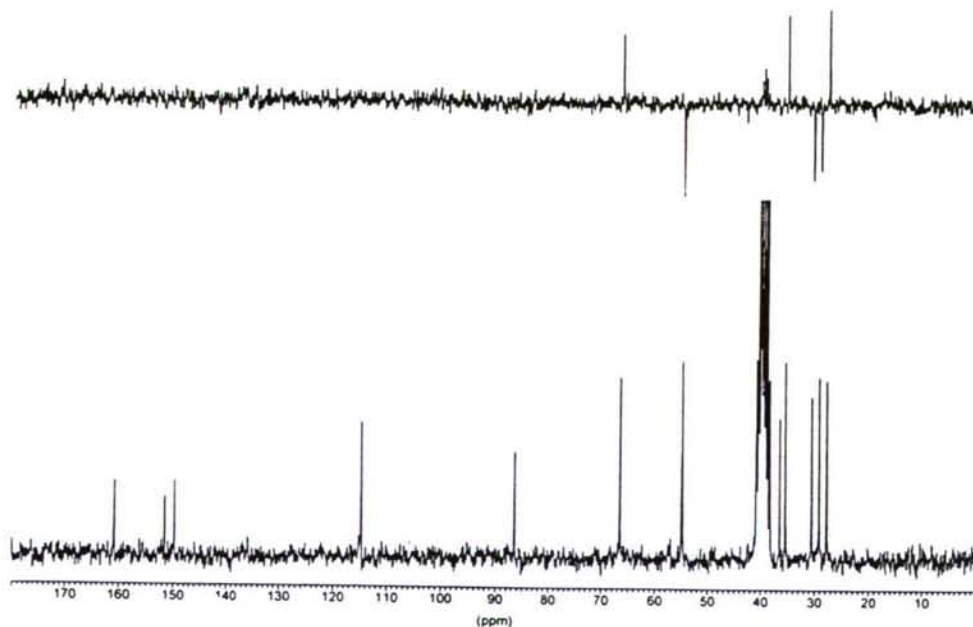
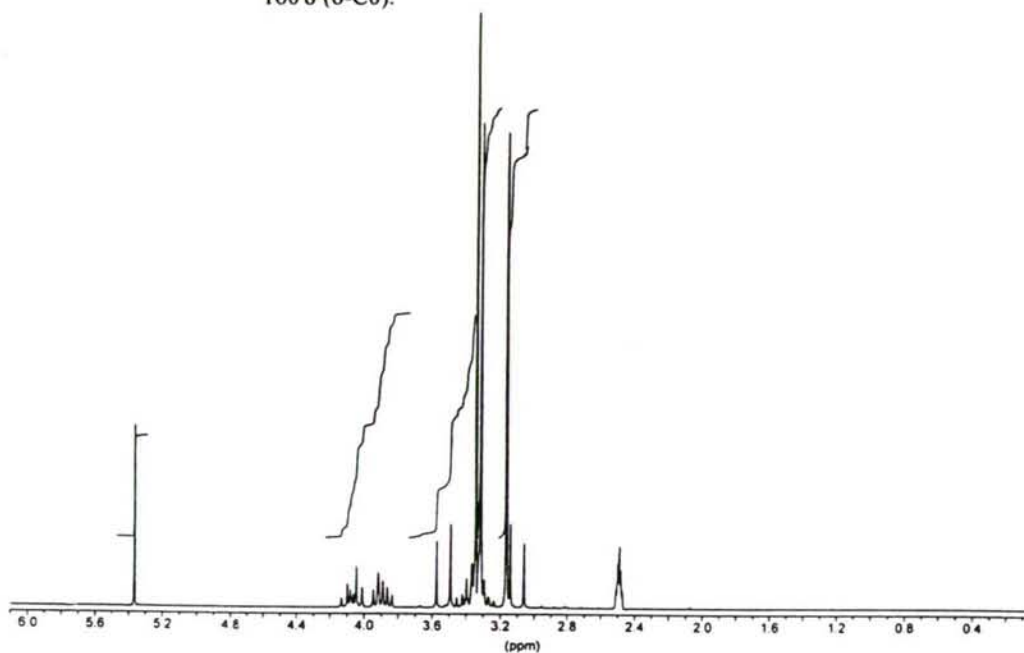


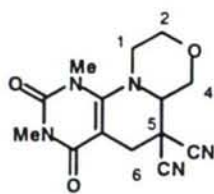
8,10-dimetoxi-7,9-dioxo-1,2,3,4,5,5a-hexahidroazepino[2',1':6,1]pirido [2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**120c**). RMN de ^1H : 1'42-2'19, 3'06-3'30 (8H, m, H-2,3,4,5); 2'67-2'82 (1H, m, Hax-1); 2'94, 3'49 (2H, sist AB, $J = 16.8$ Hz, H-7); 3'33 (3H, s, 9-NCH₃); 3'38-3'55 (1H, m, H-5a); 3'42 (3H, s, 11-NCH₃); 3'72-3'87 (1H, m, Hec-1). RMN de ^{13}C : 24'4, 28'9 (C-3, C-4); 28'0 (9-NCH₃); 29'3 (C-2); 31'0 (C-5); 32'4 (C-7); 32'7 (C-6); 35'6 (11-NCH₃); 48'7 (C-1); 62'9 (C5a); 89'1 (C-7a); 113'8, 114'5 (CN); 152'3 (10-CO); 153'6 (C-11a); 161'5 (8-CO).



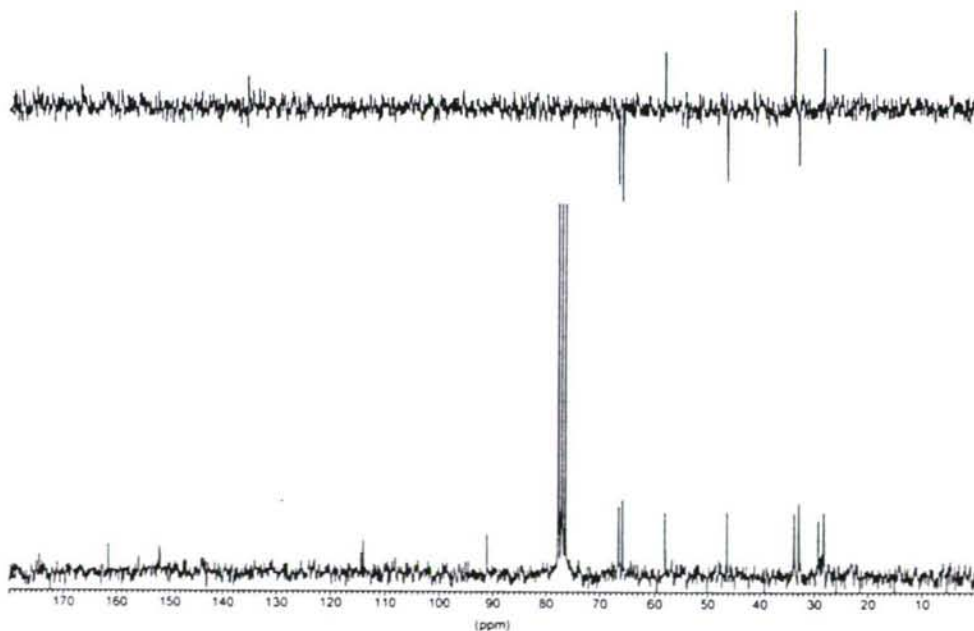
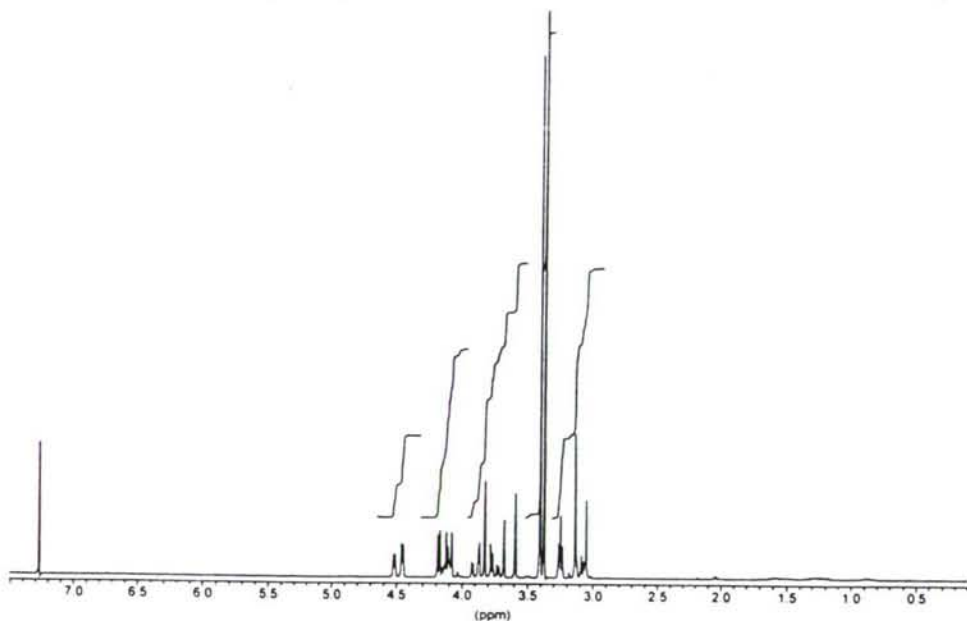


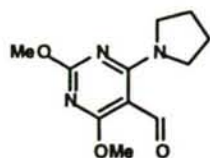
6,8-dimetoxi-5,7-dioxo-1,2,3,3a,4,5-hexahidro[1,3]tiazolo[2',1':6,1]pirido [2,3-*d*] pirimidin-4,4-dicarbonitrilo (**120d**). RMN de ^1H (DMSO- d_6): 3'10, 3'53 (2H, sist AB, $J = 16'$ Hz, H-6); 3'17 (3H, s, 7-NCH $_3$); 3'31 (3H, s, 9-NCH $_3$); 3'24-3'29 (2H, m, Hax-1,2); 3'84-3'95 (1H, m, Hec-2); 4'01-4'13 (1H, m, Hec-1); 5'36 (1H, s, H-3a). RMN de ^{13}C (DMSO- d_6): 27'7 (7-NCH $_3$); 29'1 (C-2); 30'5 (C-5), 35'3 (9-NCH $_3$); 36'4 (C-4); 54'8 (C-1); 66'5 (C-3a); 86'4 (C-5a); 114'8, 114'9 (CN); 149'8 (8-CO); 151'6 (C-9a); 160'8 (6-CO).



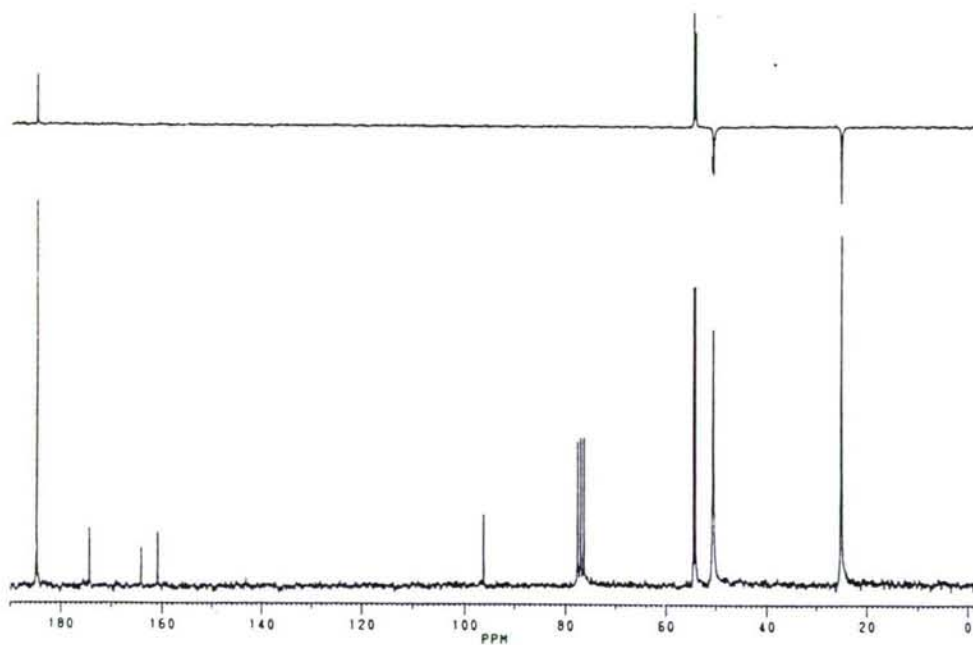
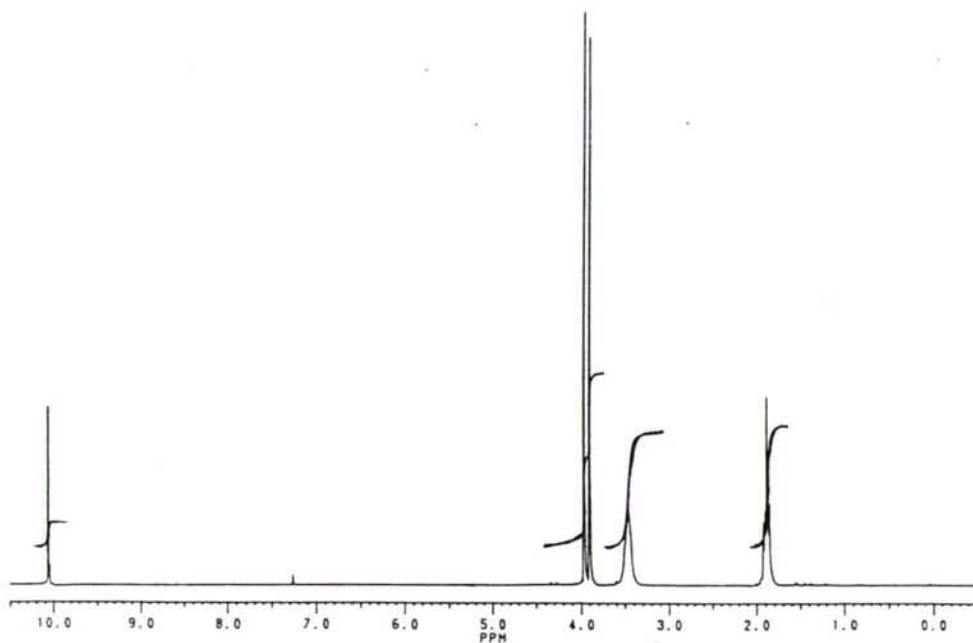
**120f**

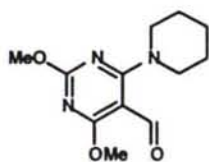
7,9-dimetoxi-6,8-dioxo-2,3,4,4a,5,6-hexahidro[1,4]oxazino[2',1':6,1]pirido[2,3-*d*]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**120f**). RMN de ^1H : 3'02-3'18 (1H, m, Hax-1); 3'23-3'28 (1H, m, Hax-2 ó 4); 3'10, 3'64 (2H, sist AB, $J = 17.3$ Hz, H-6); 3'37 (3H, s, 8-NCH₃); 3'40 (3H, s, 10-NCH₃); 3'72-3'93 (2H, m, Hec-4, Hax-2 ó 4); 4'09-4'24 (2H, m, Hec-2, H-4a); 4'44-4'52 (1H, dd, $J = 2.5, 13.0$ Hz, Hec-1). RMN de ^{13}C : 28'2 (8-NCH₃); 29'2 (C-5); 32'8 (C-6); 33'7 (10-NCH₃); 46'2 (C-1); 58.0 (C-4a); 65'8 (C-2); 66'5 (C-4); 91'0 (C-6a); 114'0, 114'1 (CN); 152'0 (9-CO); 152'1 (C-10a); 161'6 (7-CO).



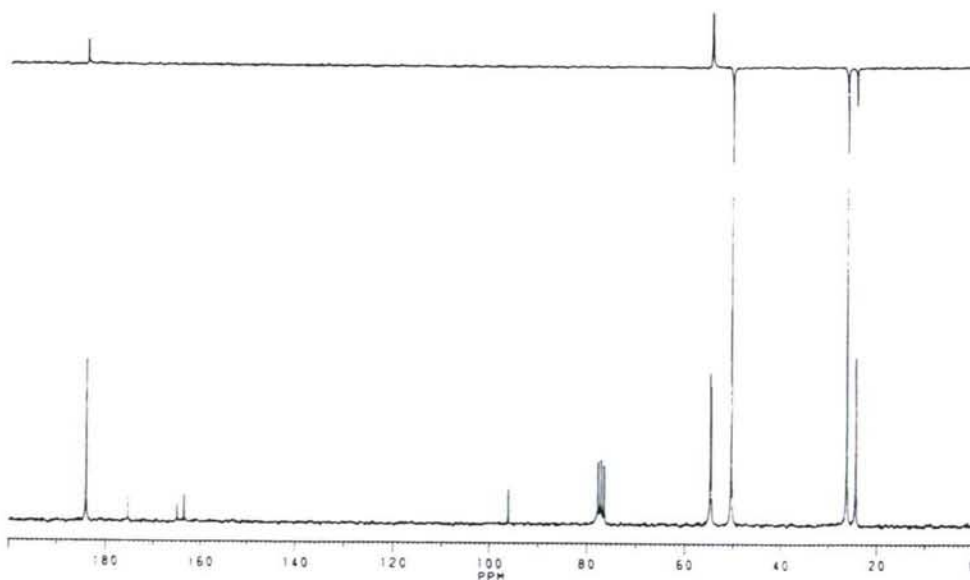
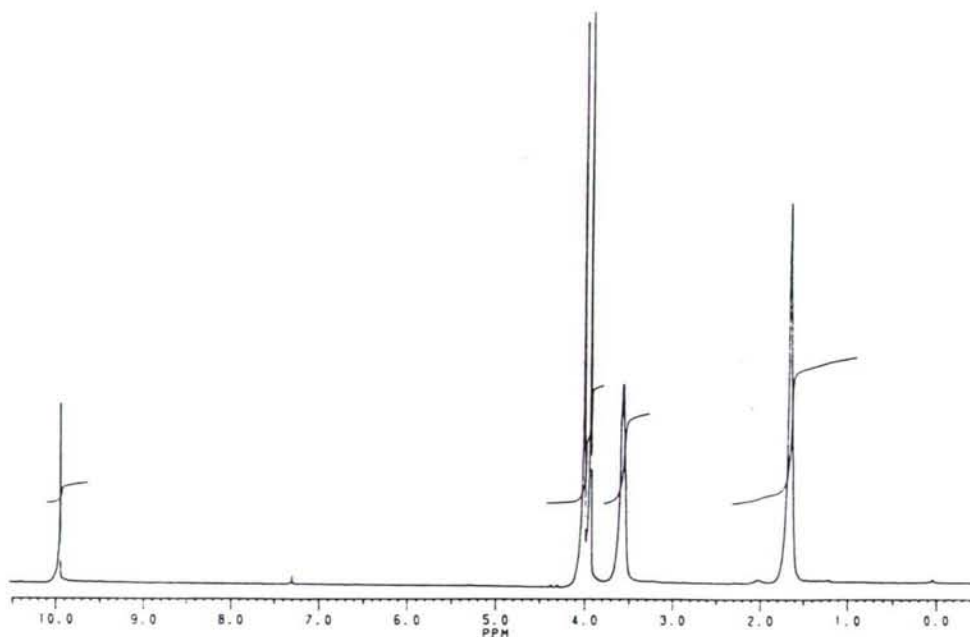
**174a**

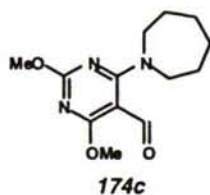
5-formil-2,6-dimetoxi-4-(1-pirrolidinil)pirimidina (**174a**). RMN de ^1H : 1'86-1'93 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'48-3'50 (4H, m, NCH_2); 3'92 (3H, s, OCH_3); 3'98 (3H, s, OCH_3); 10'06 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 25'1 (NCH_2CH_2); 50'6 (NCH_2); 54'2, 54'5 (OCH_3); 96'2, 161'0, 164'2, 174'4 (Pi); 184'9 (CHO).



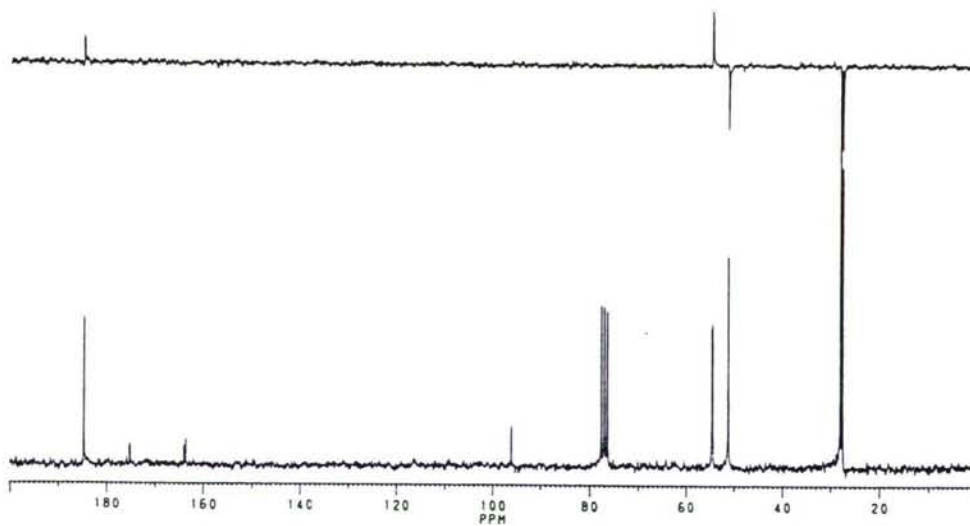
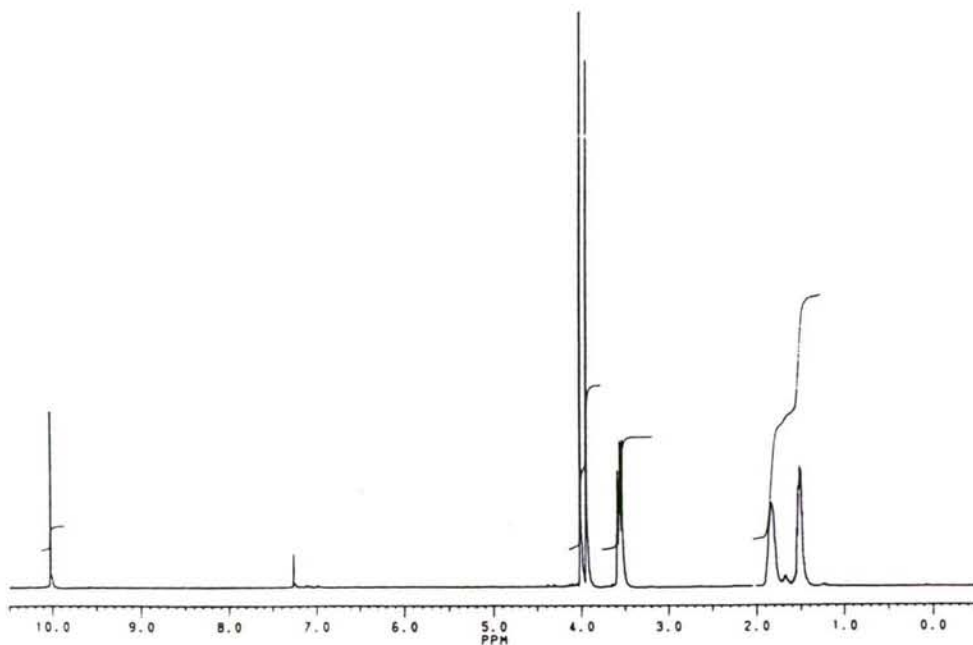
**174b**

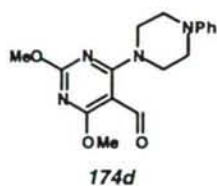
5-formil-2,6-dimetoxi-4-piperidinpirimidina (**174b**). RMN de ^1H : 1'64 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'55 (4H, m, NCH_2); 3'91 (3H, s, OCH_3); 3'98 (3H, s, OCH_3); 9'92 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 24'1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'0 (NCH_2CH_2); 50'2 (NCH_2); 54'4, 54'6 (OCH_3); 96'1, 163'4, 164'9, 175'4 (Pi); 184'0 (CHO).



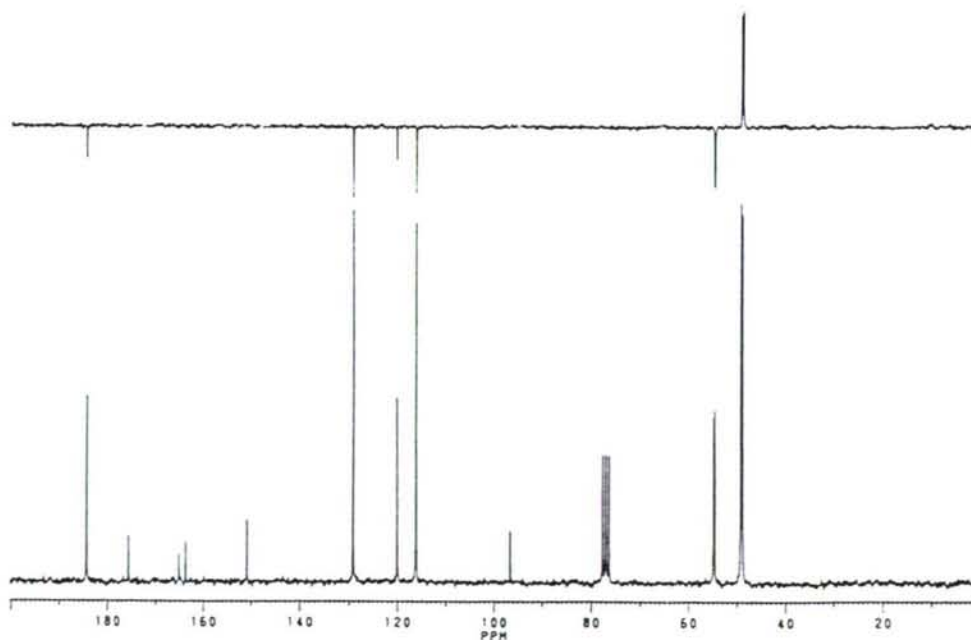
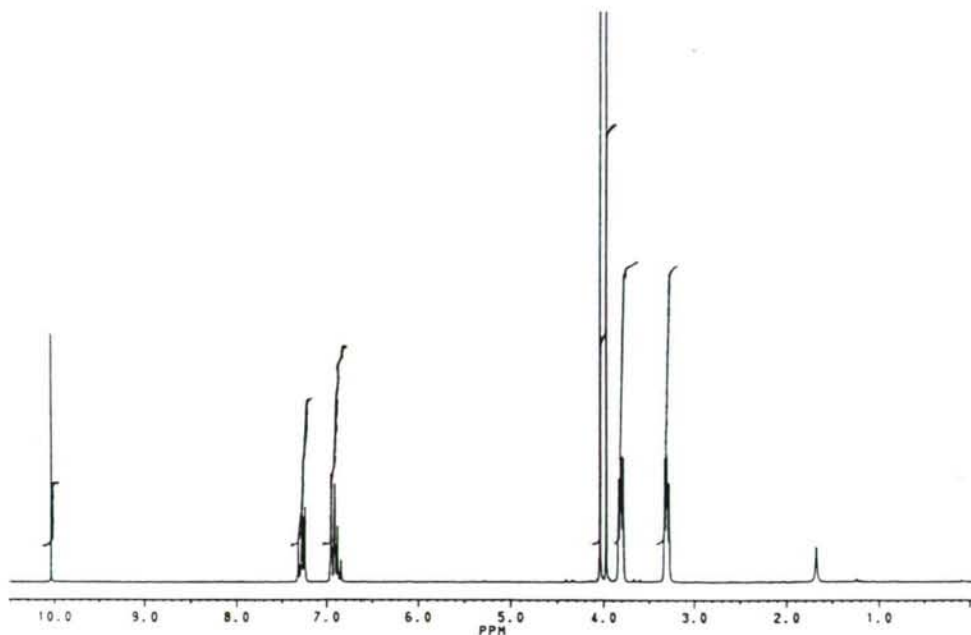


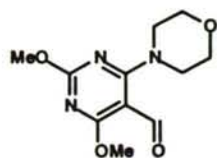
5-formil-2,6-dimetoxi-4-(1-perhidrozepinil)pirimidina (**174c**). RMN de ^1H : 1'49-1'55 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'80-1'95 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'53-3'94 (4H, m, NCH_2); 3'95 (3H, s, OCH_3); 4'02 (3H, s, OCH_3); 10'03 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 27'5 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'0 (NCH_2CH_2); 51'2 (NCH_2); 54'4, 54'6 (OCH_3); 96'1, 163'7, 164'0, 175'2 (Pi); 184'8 (CHO).



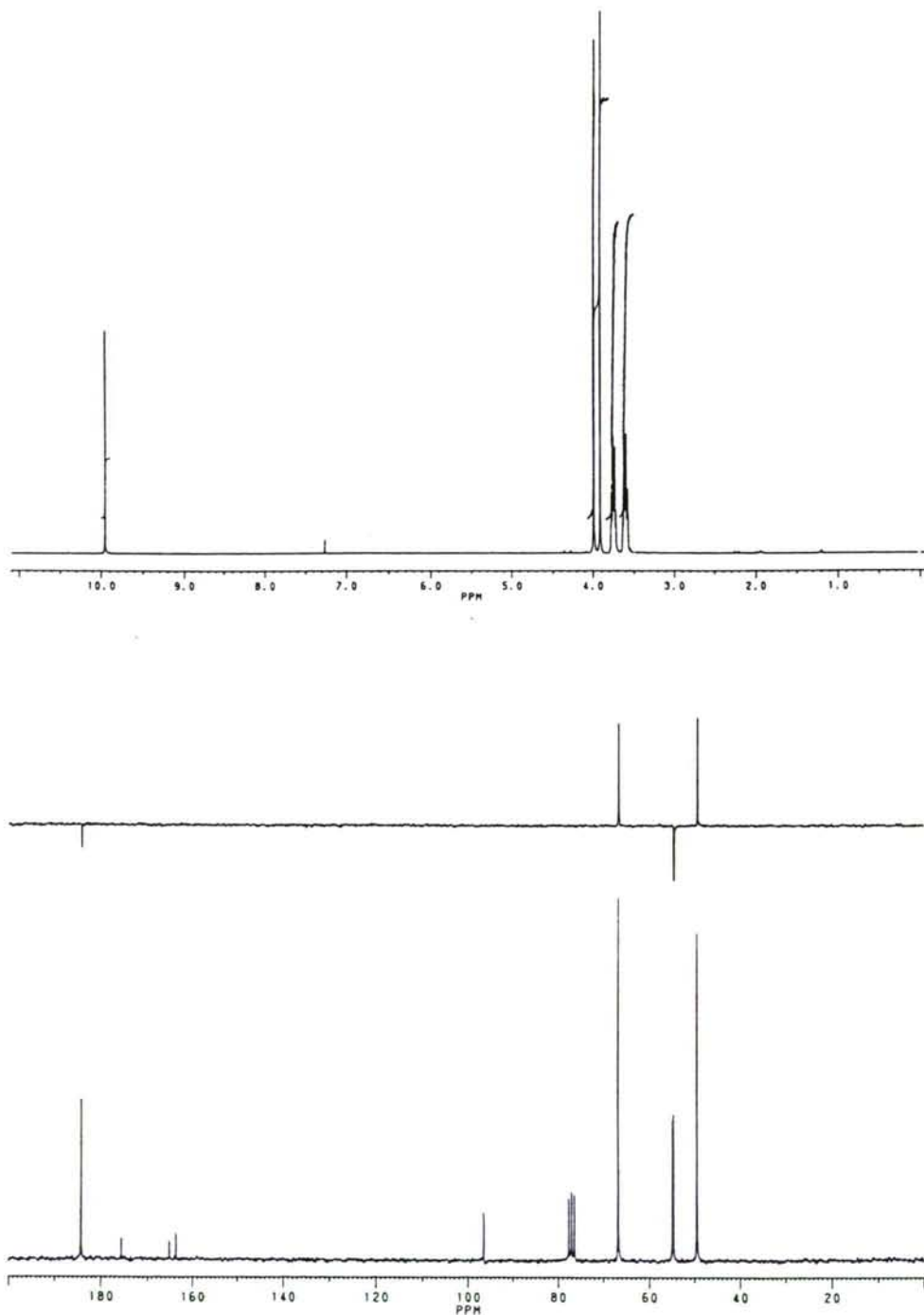


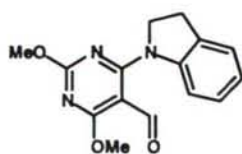
4-(*N*-4-fenilpiperazinil)-5-formil-2,6-dimetoxipirimidina (**174d**). RMN de ^1H : 3'28-3'33 (4H, m, CH_2NPh); 3'79-3'84 (4H, m, NCH_2); 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'04 (3H, s, OCH_3); 6'84-6'95 (3H, m, Ph); 7'24-7'32 (NPh); 10'03 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 48'9 (Ph NCH_2); 49'2 (NCH_2); 54'6, 54'8 (OCH_3); 116'1, 120'0, 129'1, 150'8 (Ph); 94'5, 163'2, 165'1, 175'2 (Pi); 184'3 (CHO).



**174e**

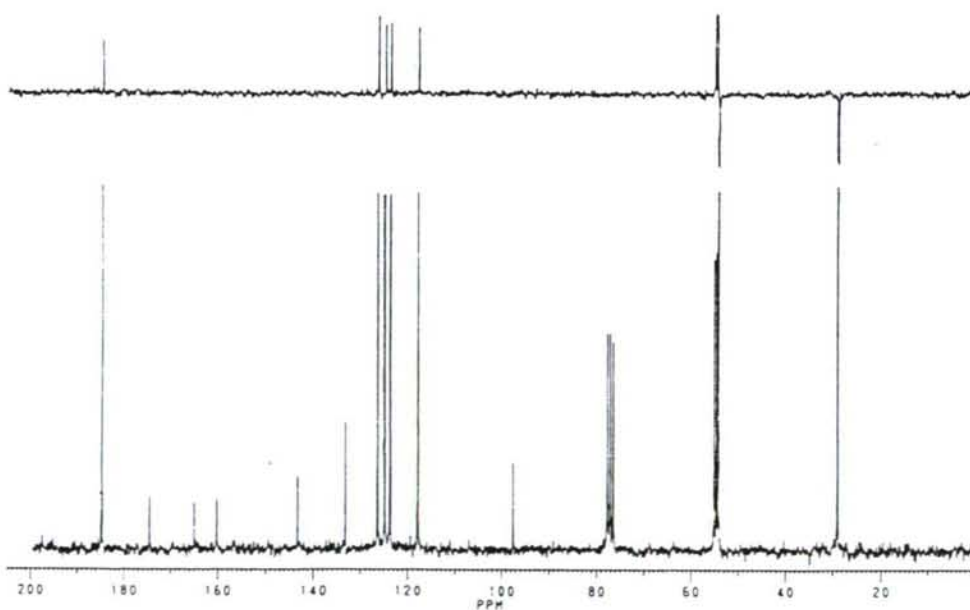
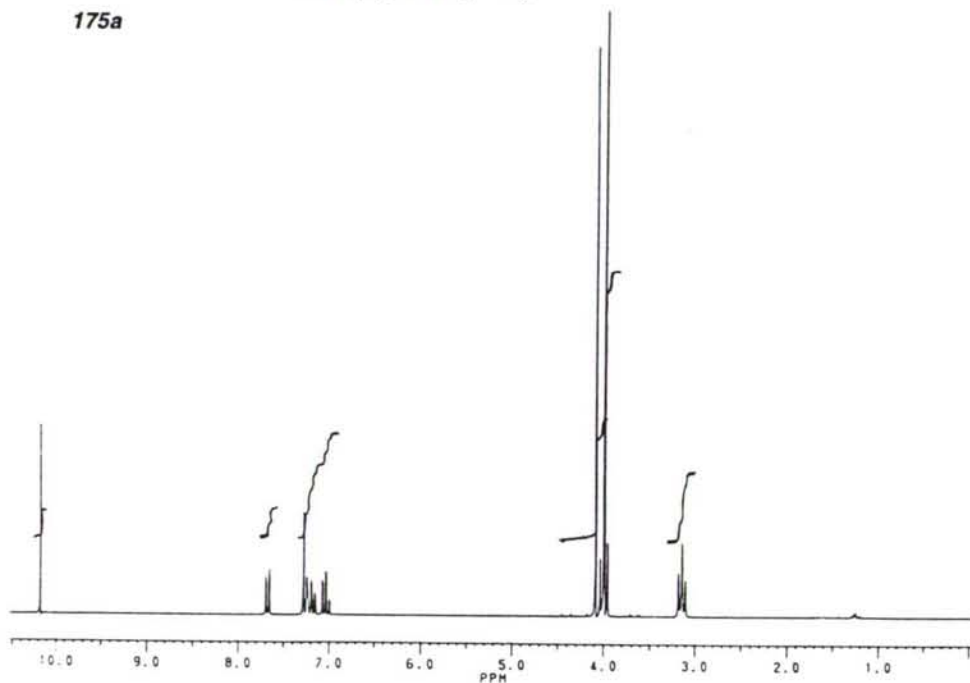
5-formil-2,6-dimetoxi-4-morfolinpirimidina (**174e**). RMN de ^1H : 3'58-3'64 (4H, m, NCH_2); 3'72-3'78 (4H, m, OCH_2); 3'92 (3H, s, OCH_3); 3'99 (3H, s, OCH_3); 9'96 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 49'5 (NCH_2); 54'6, 54'8 (OCH_3); 66'8 (OCH_2); 96'4, 163'6, 165'1, 175'5 (Pi); 184'1 (CHO).

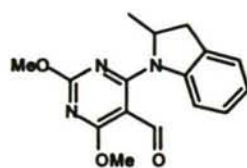




175a

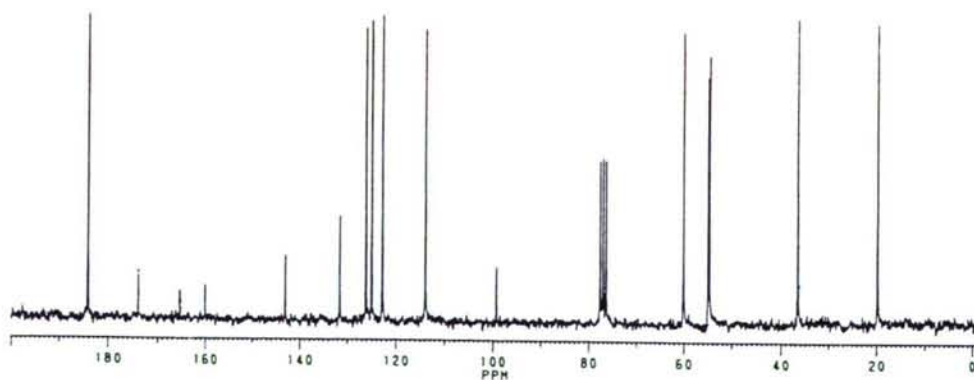
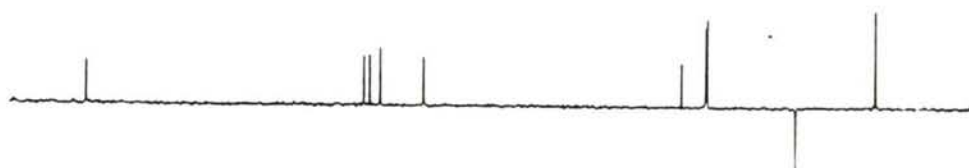
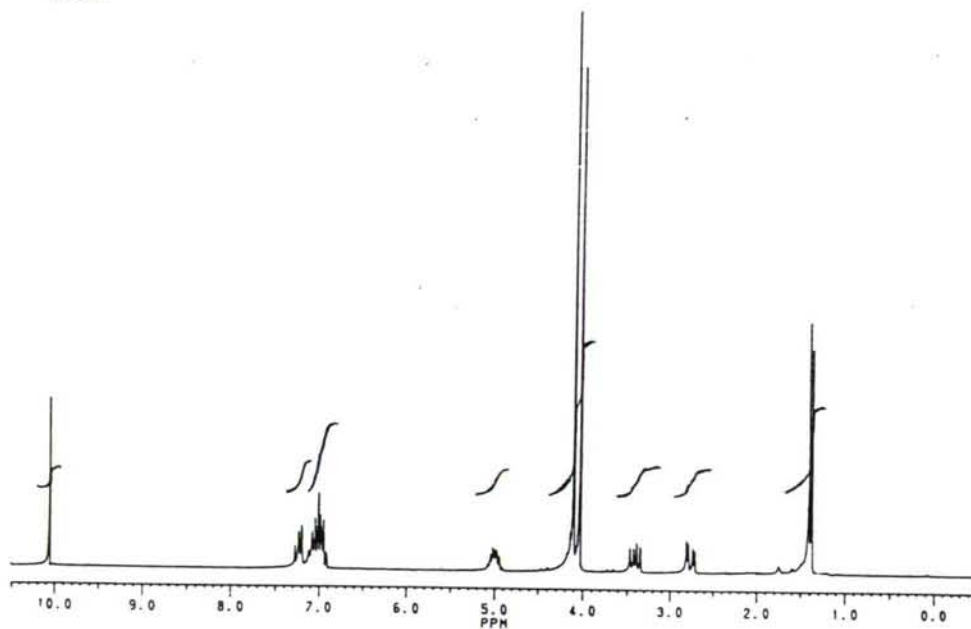
5-formil-N-4-(2,3-dihydroindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (175a). RMN de ^1H : 3'13 (2H, t, $J = 7.9$ Hz, NCH_2CH_2); 3'94-4'03 (5H, m, NCH_2 , OCH_3); 4'07 (3H, s, OCH_3); 7'01-7'05 (1H, m, Ph); 7'17-7'26 (2H, m, Ph); 7'63-7'68 (1H, m, Ph); 10'16 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 28'9 (NCH_2CH_2); 54'1 (NCH_2); 54'6, 55'1 (OCH_3); 117'9, 123'7, 124'8, 126'3, 133'1, 143'0 (Ph); 97'5, 160'1, 164'9, 174'5 (Pi); 184'7 (CHO).

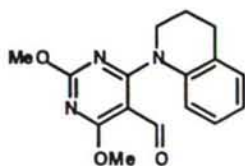




175b

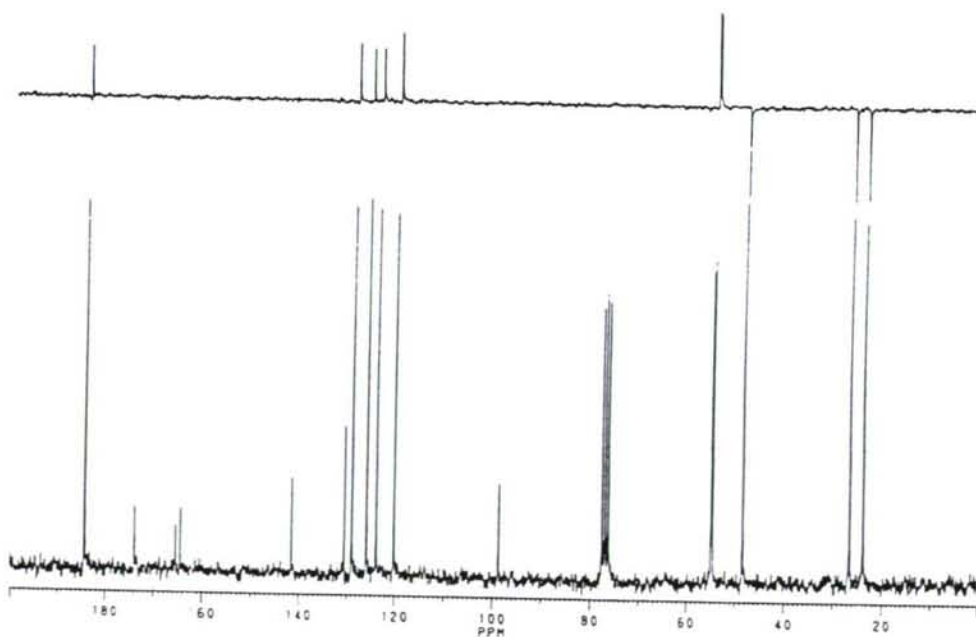
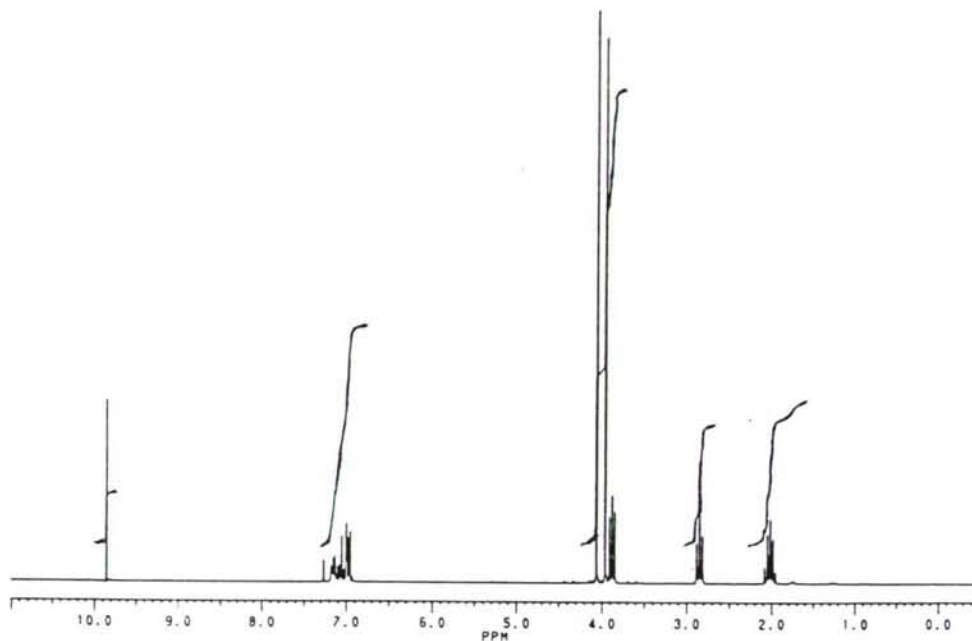
5-formil-*N*-4-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (175b). RMN de ^1H : 1'40 (3H, d, $J = 6'1$ Hz, NCHCH_3); 2'76 (1H, dd, $J = 4'9, 15'4$ Hz, PhCH_2); 3'40 (1H, dd, $J = 8'5, 15'4$ Hz, PhCH_2); 4'03 (3H, s, OCH_3); 4'10 (3H, s, OCH_3); 4'94-5'04 (1H, m, NCHCH_3); 6'90-7'11 (3H, m, Ph); 7'19-7'27 (1H, m, Ph); 10'05 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 19'8 (NCHCH_3); 36'5 (PhCH_2); 54'7, 55'0 (OCH_3); 60'1 (NCHCH_3); 113'9, 122'9, 125'1, 126'3, 131'6, 143'1 (Ph); 99'3, 160'1, 165'5, 173'9 (Pi); 184'2 (CHO).

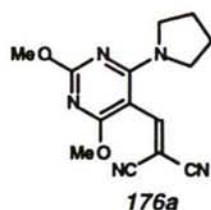




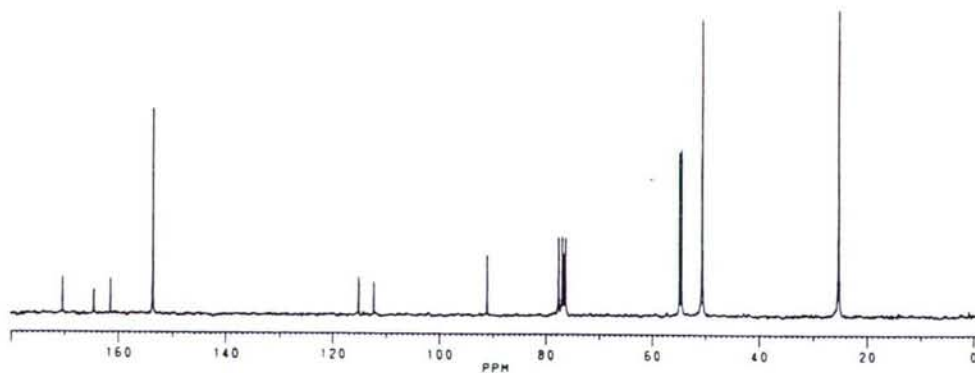
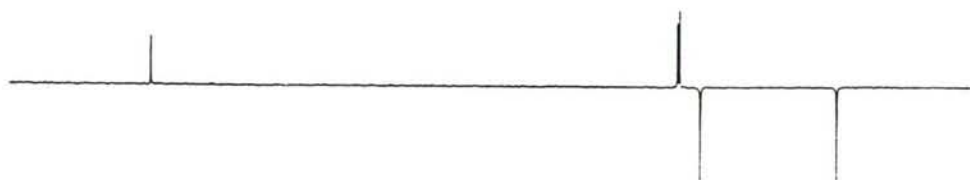
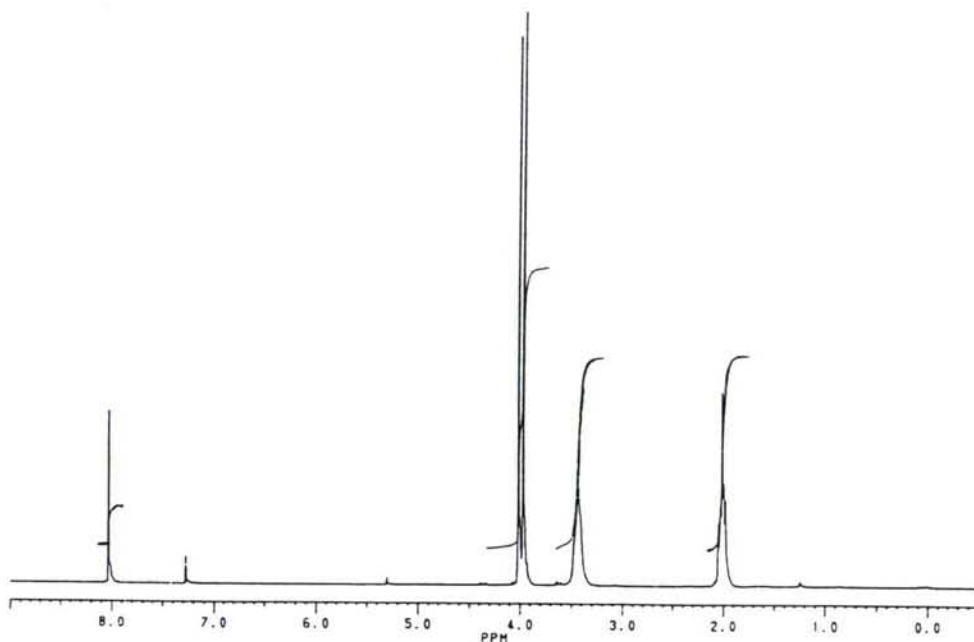
175c

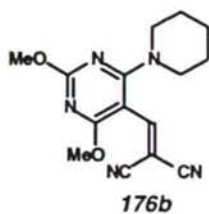
5-formil-2,6-dimethoxy-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)pirimidina (175c). RMN de ^1H : 2'02 (2H, tt, $J = 6'7$, $6'4$ Hz, NCH_2CH_2); 2'84 (2H, t, $J = 6'7$ Hz, CH_2Ph); 3'88 (2H, t, $J = 6'4$ Hz, NCH_2); 3'96 (3H, s, OCH_3); 4'06 (3H, s, OCH_3); 6'96-7'18 (4H, m, Ph); 9'86 (1H, s, CHO). RMN de ^{13}C : 23'8 (NCH_2CH_2); 26'5 (CH_2Ph); 48'4 (NCH_2); 54'6, 54'9 (OCH_3); 120'1, 123'9, 126'0, 129'0, 130'5, 141'6 (Ph); 98'7, 164'5, 165'4, 173'8 (Pi); 184'3 (CHO).



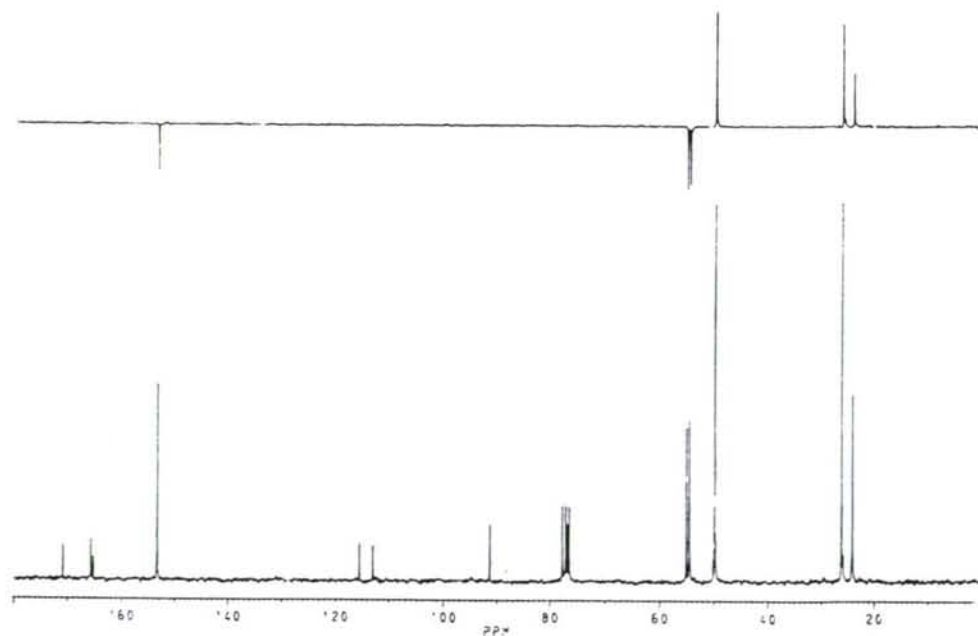
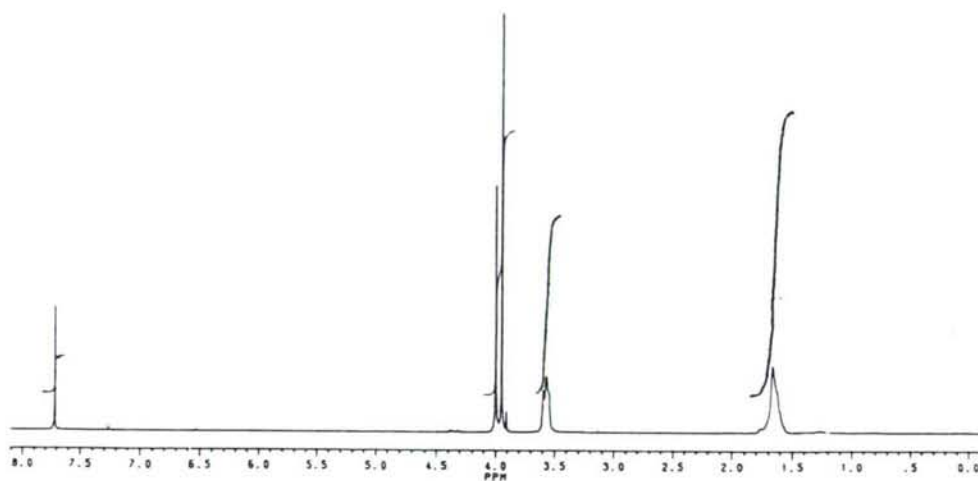


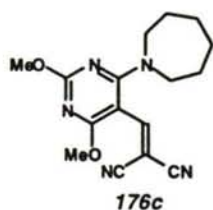
5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-(1-pirrolidinil)pirimidina (**176a**).
 RMN de ^1H : 1'98-2'05 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'38-3'50 (4H, m, NCH_2);
 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'02 (3H, s, OCH_3); 8'03 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de
 ^{13}C : 25'3 (NCH_2CH_2); 50'6 (NCH_2); 54'4, 54'9 (OCH_3); 76'7 ($\text{C}(\text{CN})_2$);
 112'3, 115'2 (CN); 153'6 ($\text{CH}=\text{C}$); 91'1, 161'4, 164'5, 170'4 (Pi).



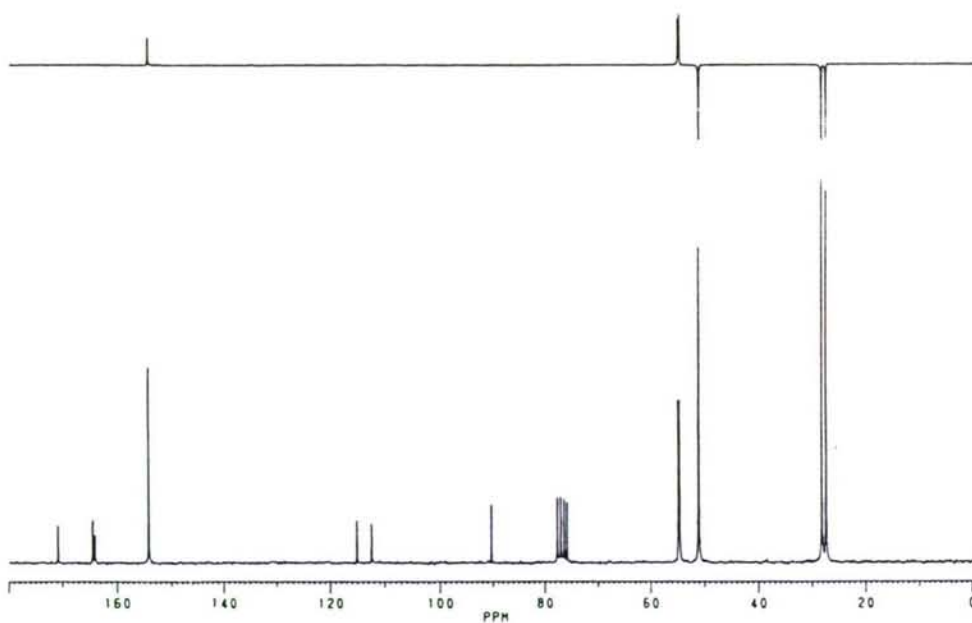
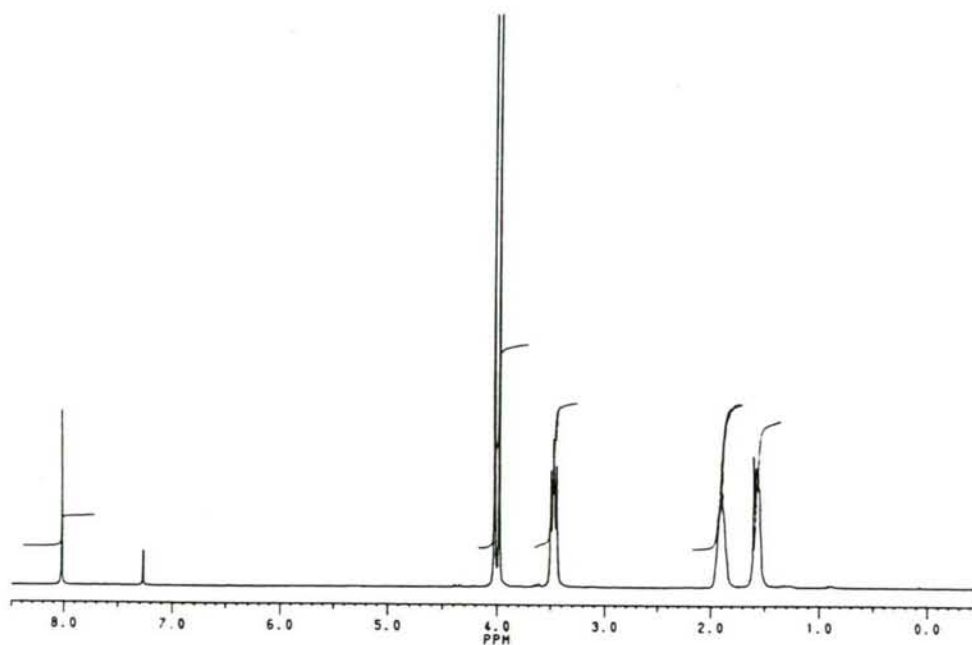


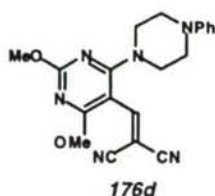
5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-piperidinpirimidina (**176b**). RMN de ^1H : 1'55-1'70 (6H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 3'50-3'62 (4H, m, NCH_2); 3'94 (3H, s, OCH_3); 3'99 (3H, s, OCH_3); 7'71 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 24'1 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 26'1 (NCH_2CH_2); 49'9 (NCH_2); 54'5, 55'1 (OCH_3); 76'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 113'1, 115'5 (CN); 153'4 ($\text{CH}=\text{C}$); 91'3, 165'3, 165'7, 170'8 (Pi).



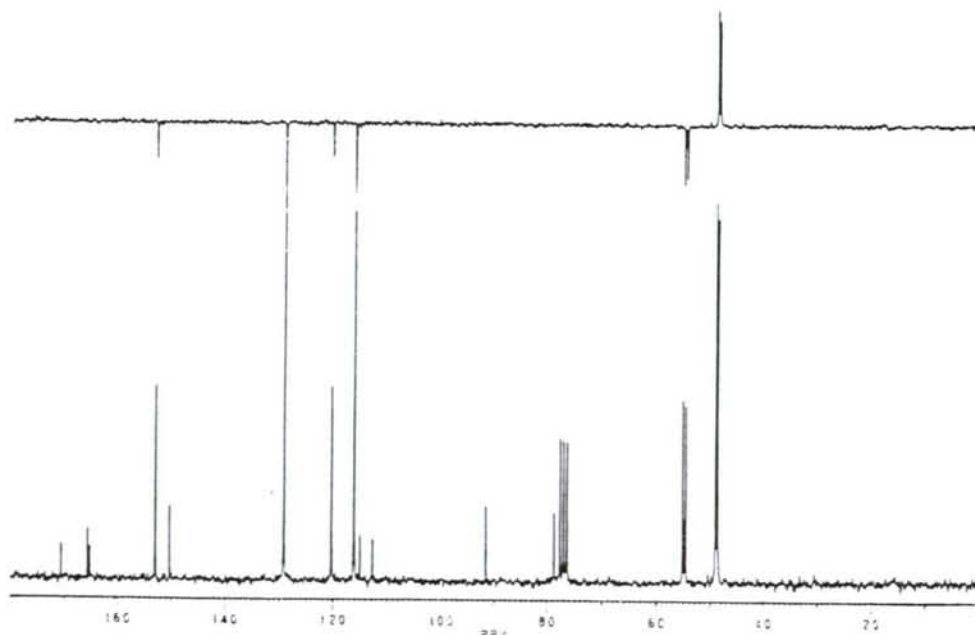
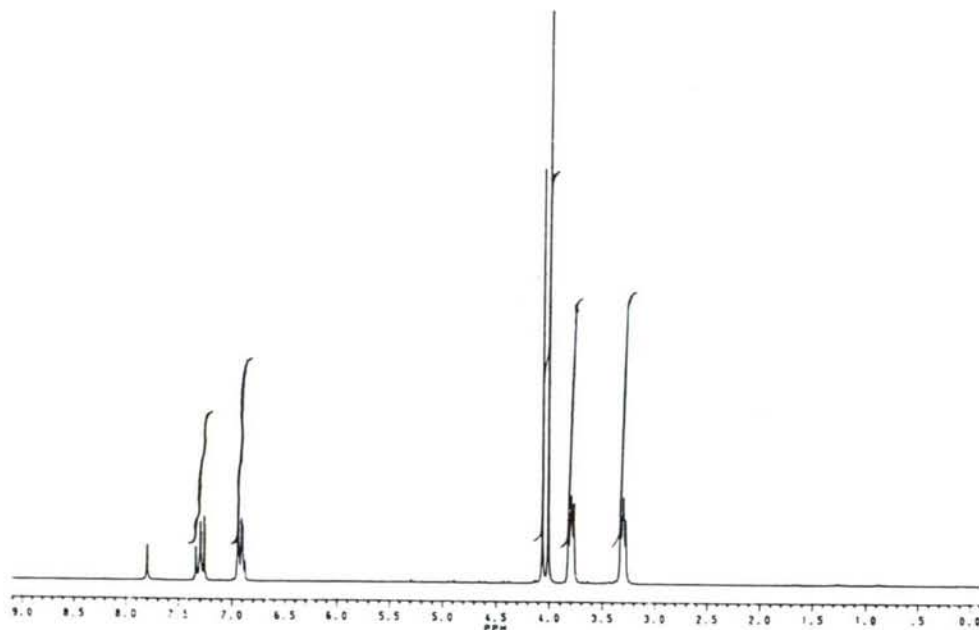


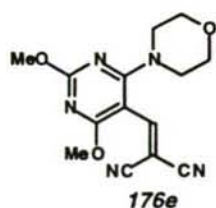
5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-(1-perhidrozepinil)pirimidina (**176c**). RMN de ^1H : 1'55-1'60 (4H, m, $\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 1'90-2'01 (4H, m, NCH_2CH_2); 3'44-3'50 (4H, m, NCH_2); 3'98 (3H, s, OCH_3); 4'02 (3H, s, OCH_3); 8'02 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 27'4 ($\text{NCH}_2\text{CH}_2\text{CH}_2$); 28'2 (NCH_2CH_2); 51'1 (NCH_2); 54'6, 54'8 (OCH_3); 75'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'5, 115'2 (CN); 154'3 ($\text{CH}=\text{C}$); 90'3, 164'1, 164'5, 170'9 (Pi).



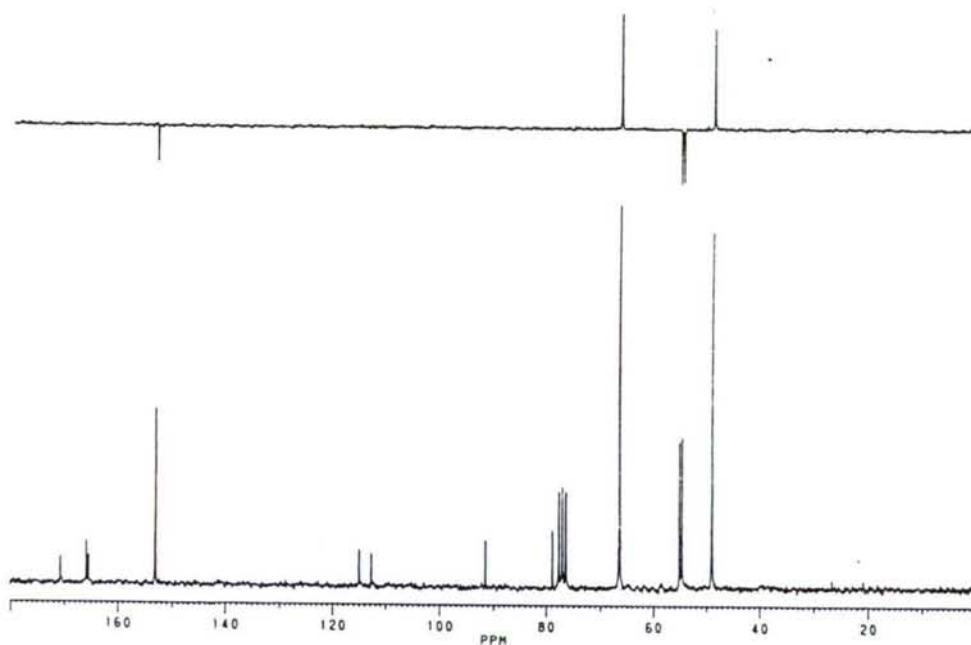
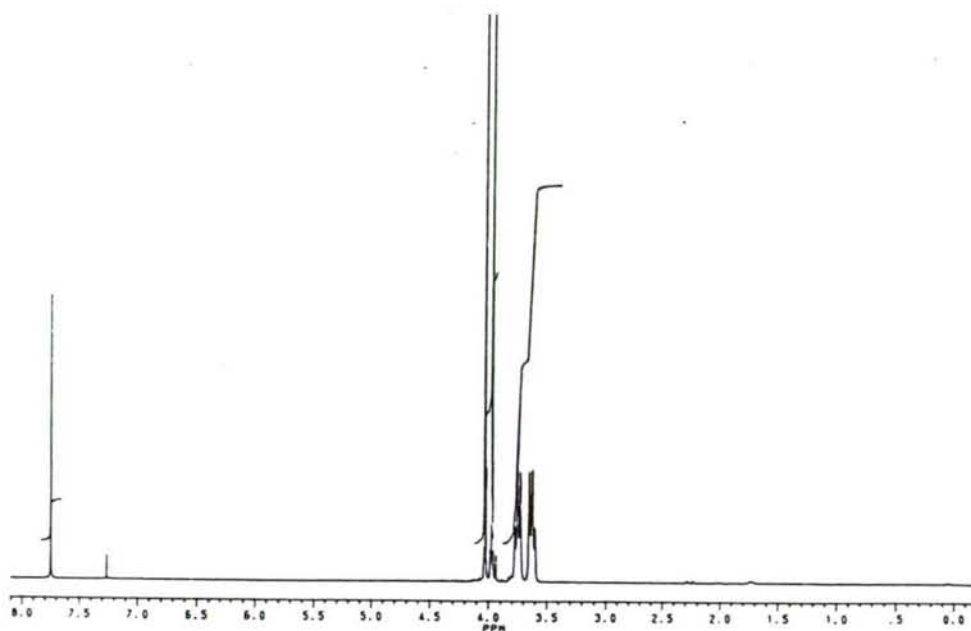


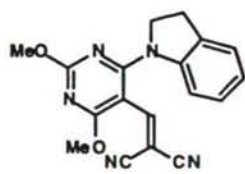
5-(2,2-dicianovinil)-4-(*N*-4-fenilpiperazinil)-2,6-dimetoxipirimidina (**176d**). RMN de ^1H : 3'27-3'32 (4H, m, PhNCH_2); 3'76-3'81 (4H, m, NCH_2); 4'00 (3H, s, OCH_3); 4'06 (3H, s, OCH_3); 6'89-6'94 (3H, m, Ph); 7'25-7'30 (2H, m, Ph); 7'80 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 48'6 (CH_2NPh); 49'0 (NCH_2); 54'6, 55'2 (OCH_3); 78'7 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'7, 115'0 (CN); 153'1 ($\text{CH}=\text{C}$); 116'3, 120'4, 129'2, 150'4 (Ph); 91'6, 165'3, 165'8, 170'7 (Pi).



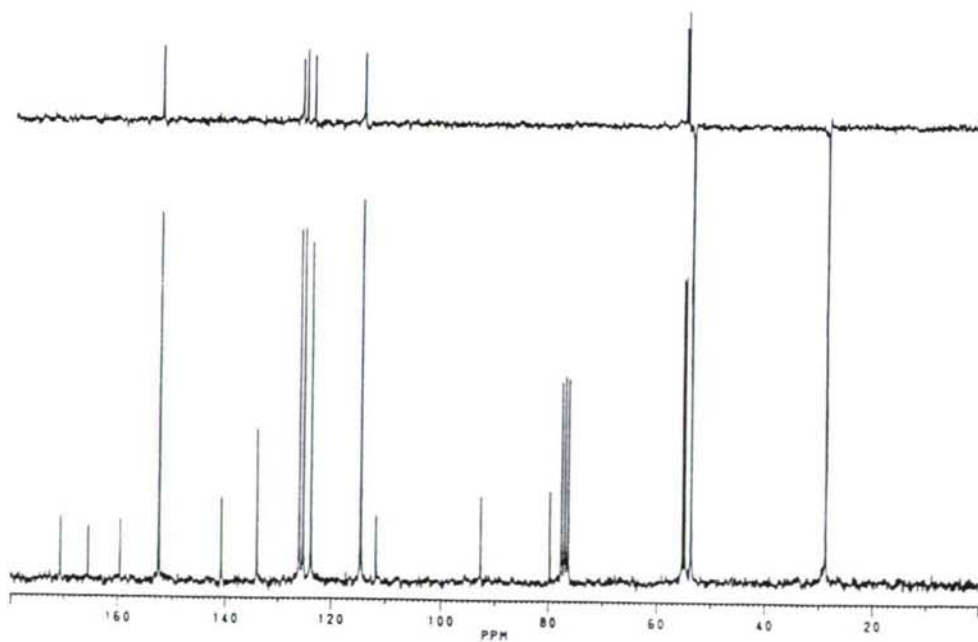
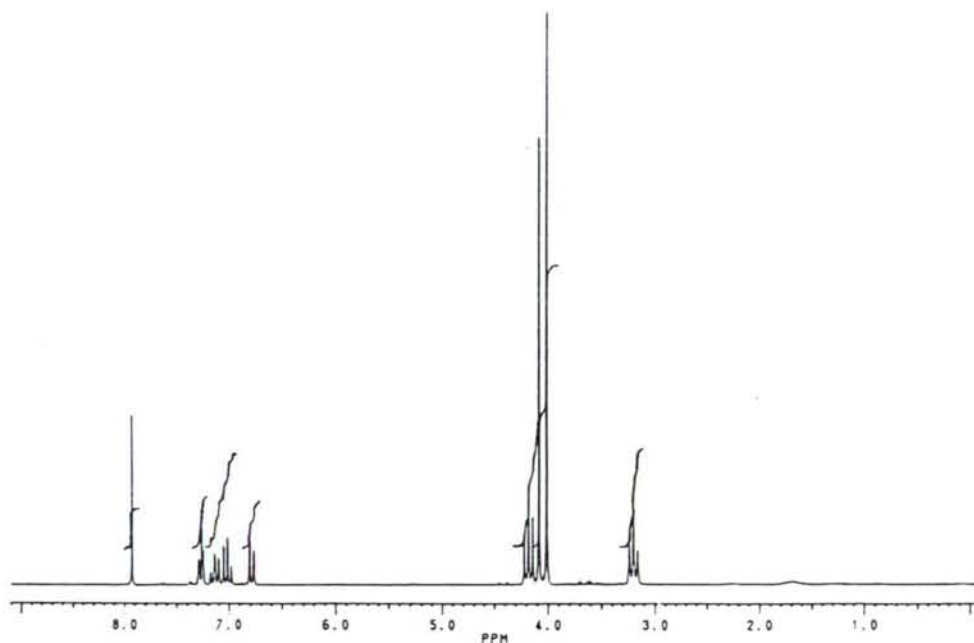


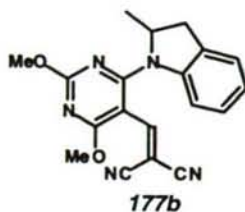
5-(2,2-dicianovinil)-2,6-dimetoxi-4-morfolinipirimidina (**176e**). RMN de ^1H : 3'60-3'64 (4H, m, NCH_2); 3'72-3'75 (4H, m, OCH_2), 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'03 (3H, s, OCH_3); 7'75 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 49'0 (NCH_2); 54'7, 55'2 (OCH_3); 66'5 (OCH_2); 78'9 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'7, 114'9 (CN); 153'0 ($\text{CH}=\text{C}$); 91'5, 165'4, 165'8, 170'7 (Pi).



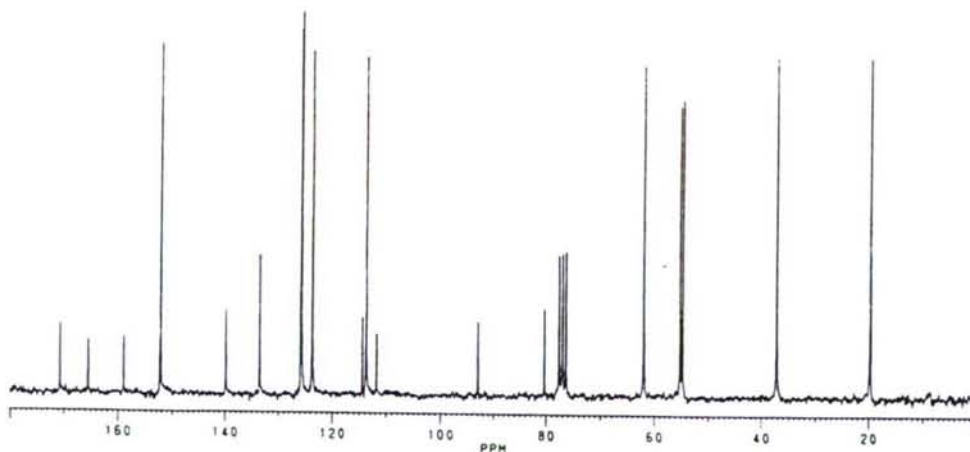
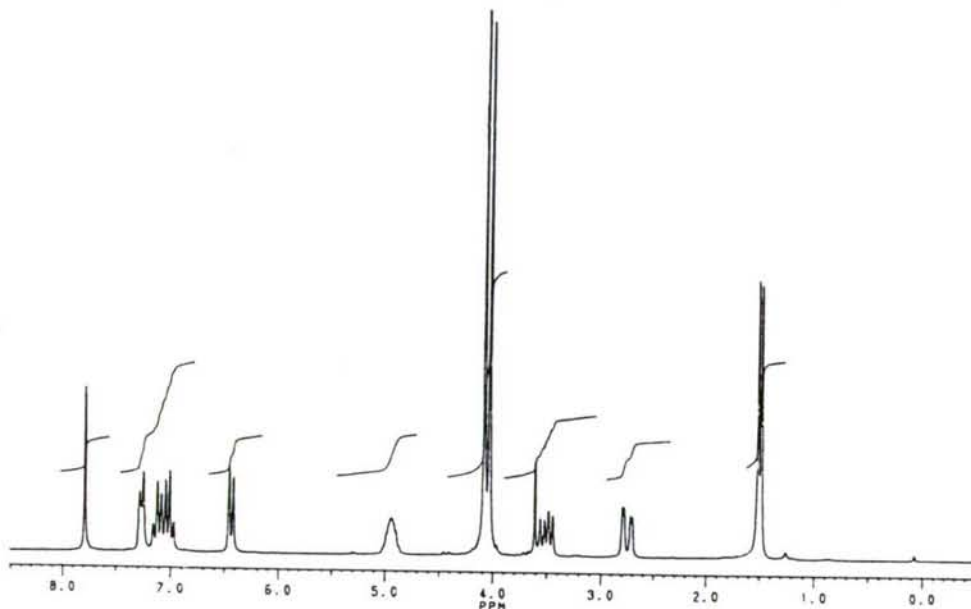
**177a**

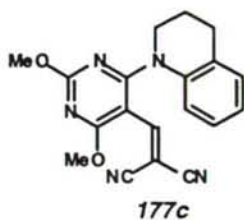
5-(2,2-dicianovinil)-*N*-4-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**177a**). RMN de ^1H : 3'20 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, NCH_2CH_2); 4'01 (3H, s, OCH_3); 4'09 (3H, s, OCH_3); 4'18 (2H, t, $J = 7.8$ Hz, NCH_2); 6'77-6'80 (1H, m, Ph); 6'98-7'06 (1H, m, Ph); 7'10-7'18 (1H, m, Ph); 7'25-7'29 (1H, m, Ph); 7'93 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 28'8 (NCH_2CH_2); 53'6 (NCH_2); 54'8, 55'3 (OCH_3); 79'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'8, 114'6 (CN); 114'6, 123'9, 125'3, 126'1, 134'1, 140'9 (Ph); 152'5 ($\text{CH}=\text{C}$); 92'7, 159'6, 165'5, 170'7 (Pi).



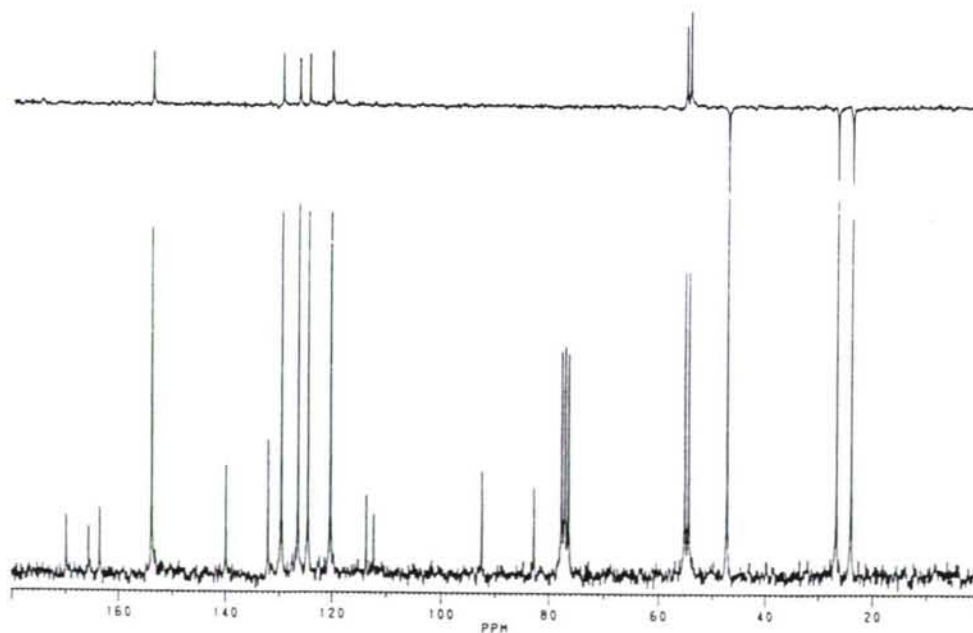
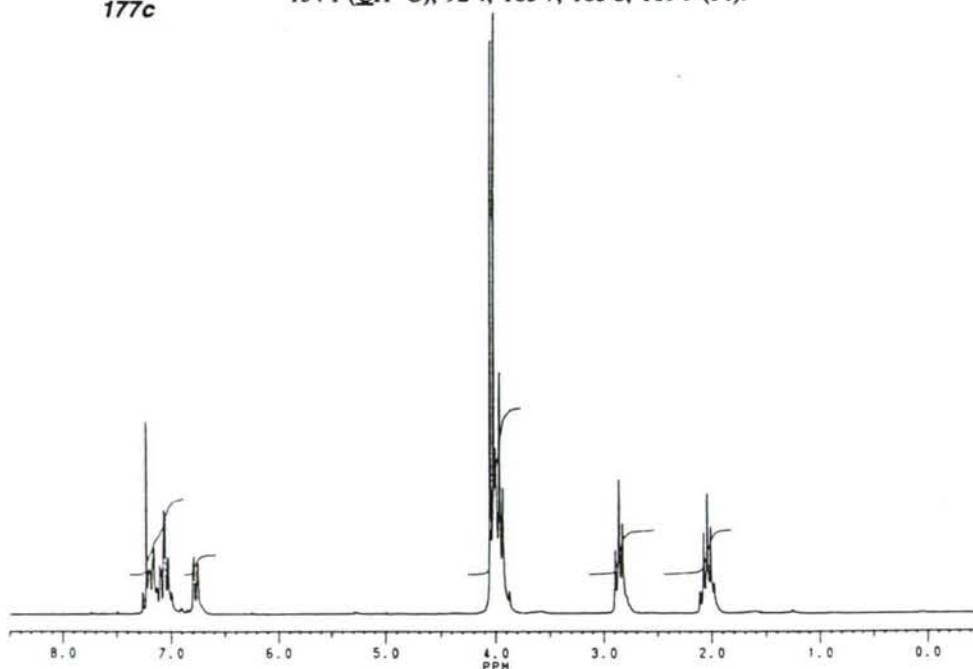


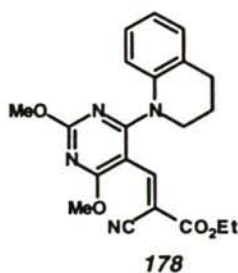
5-(2,2-dicianovinil)-N-4-(2,3-dihidro-2-metilindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**177b**). RMN de ^1H : 1'50 (3H, d, $J = 6'2$ Hz, NCHCH_3); 2'74 (1H, dd, $J = 3'4, 15'2$ Hz, PhCH_2); 3'50 (1H, dd, $J = 8'1, 15'2$ Hz, PhCH_2); 4'04 (3H, s, OCH_3); 4'09 (3H, s, OCH_3); 4'91-4'99 (1H, m, NCHCH_3); 6'42-6'46 (1H, m, Ph); 7'01-7'16 (2H, m, Ph); 7'25-7'29 (1H, m, Ph); 7'79 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 19'7 (NCHCH_3); 37'2 (PhCH_2); 54'7, 55'2 (OCH_3); 62'0 (NCHCH_3); 80'4 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 111'9, 114'5 (CN); 113'8, 123'8, 125'8, 125'9, 133'6, 139'9 (Ph); 152'3 ($\text{CH}=\text{C}$); 92'9, 159'0, 165'6, 170'8 (Pi).



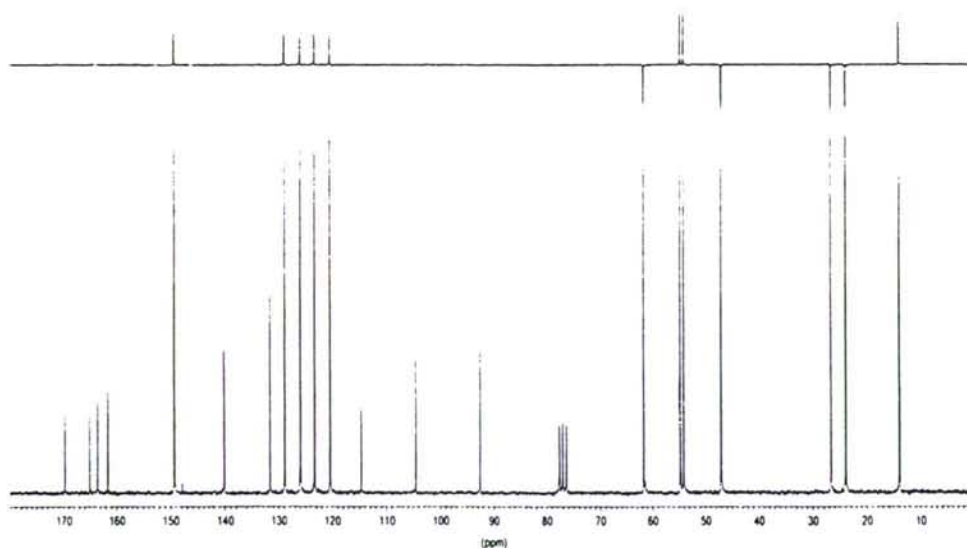
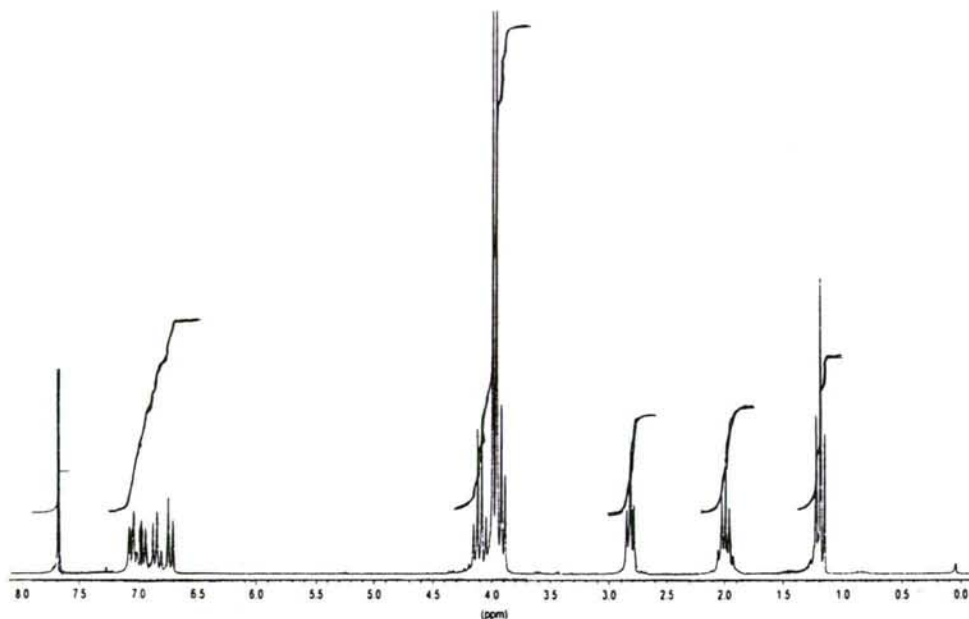


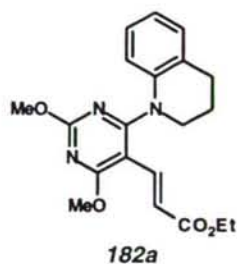
5-(2,2-dicianovinil)-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahydroquino-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**177c**). RMN de ^1H : 2'05 (2H, q, $J = 6.5$ Hz, NCH_2CH_2); 2'86 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, CH_2Ph); 3'97 (2H, t, $J = 6.5$ Hz, NCH_2); 4'02 (3H, s, OCH_3); 4'05 (3H, s, OCH_3); 6'76-6'80 (1H, m, Ph); 7'00-7'23 (4H, m, $\text{CH}=\text{C}$, Ph). RMN de ^{13}C : 23'9 (NCH_2CH_2); 26'6 (CH_2Ph); 47'2 (NCH_2); 54'4, 55'1 (OCH_3); 82'8 ($\text{C}(\text{CN})_2$); 112'3, 113'7 (CN); 120'3, 124'5, 126'5, 129'6, 132'1, 139'9 (Ph); 154'1 ($\text{CH}=\text{C}$); 92'4, 163'7, 165'8, 169'9 (Pi).



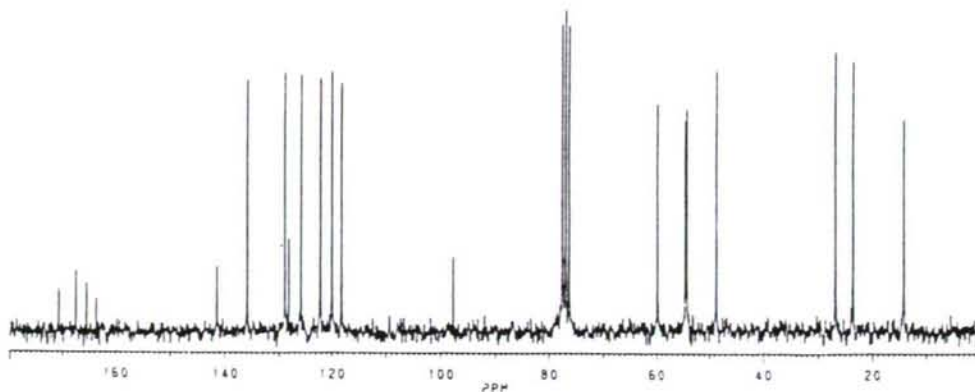
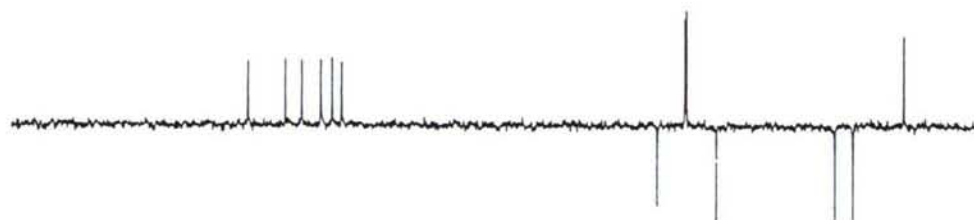
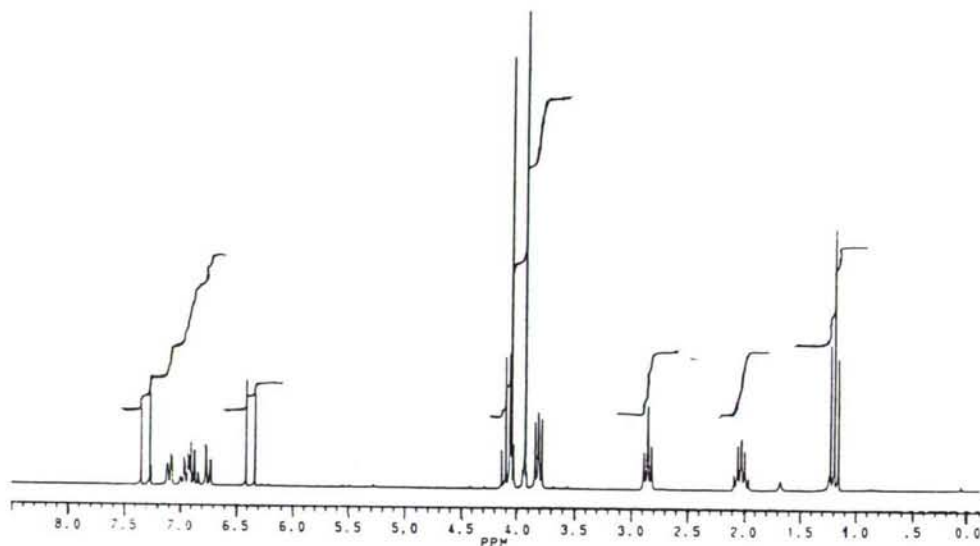


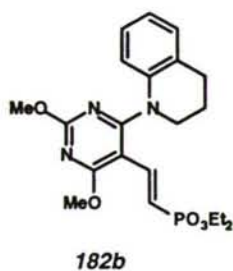
5-(2-ciano-2-etoxycarbonilvinil)-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahydroquino-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**178**). RMN de ^1H : 1'21 (3H, t, $J = 6'8$ Hz, CH_3); 2'00 (2H, q, $J = 6'3$ Hz, NCH_2CH_2); 2'82 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, CH_2Ph); 3'93 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, NCH_2); 3'96 (3H, s, OCH_3); 3'99 (3H, s, OCH_3); 4'10 (2H, c, $J = 6'8$, 14'1 Hz, OCH_2); 6'71-7'08 (4H, m, Ph); 7'69 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 13'9 (CH_3); 23'8 (NCH_2CH_2); 26'5 (CH_2Ph); 47'0 (NCH_2); 54'0, 54'7 (OCH_3); 61'7 (OCH_2); 104'5 ($\text{CH}=\text{C}$); 114'7 (CN); 120'5, 123'3, 126'0, 129'0, 131'7, 140'2 (Ph); 149'3 ($\text{CH}=\text{C}$); 161'7 ($\text{C}=\text{O}$); 92'5, 163'6, 165'2, 169'8 (Pi).



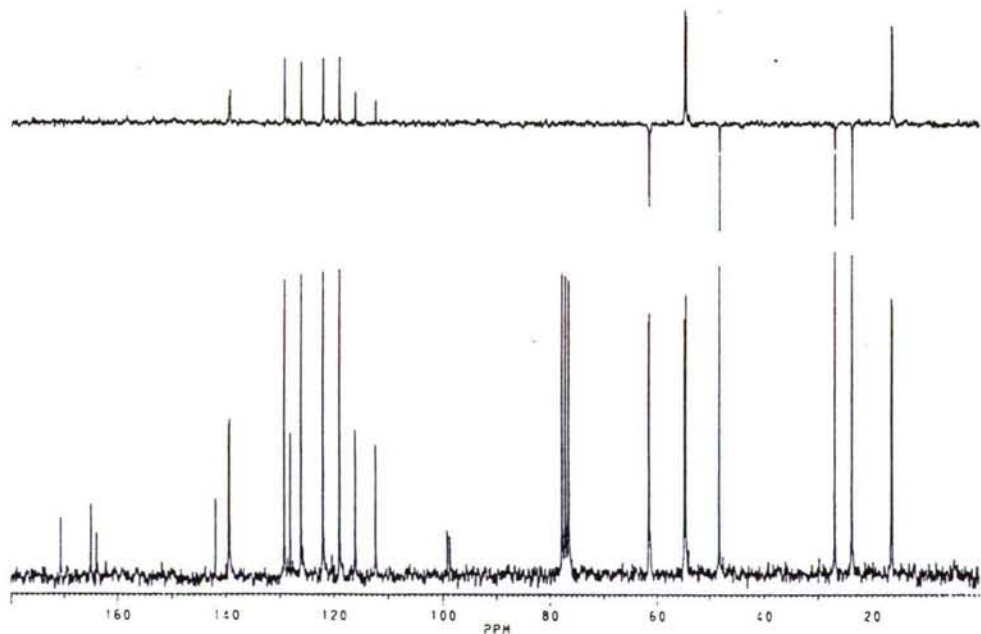
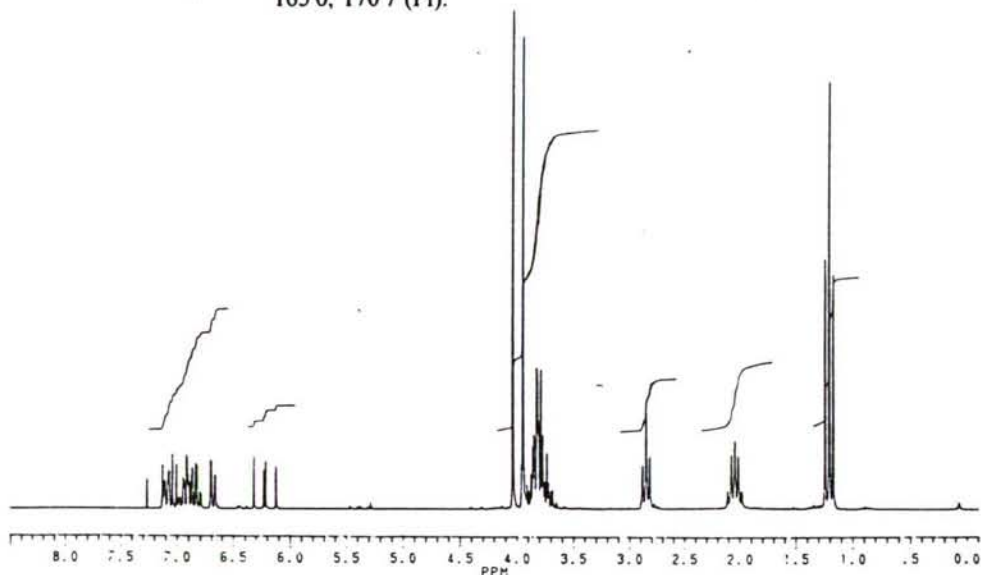


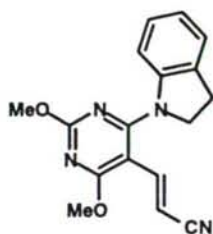
5-(2-ethoxycarbonylvinyl)-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahydroquinolin-1-yl)-2,6-dimethoxypyrimidin-4-yl (**182a**). RMN de ^1H : 1'20 (3H, t, $J = 7.1$ Hz, CH_3); 2'04 (2H, c, $J = 6.7$, 6'2 Hz, NCH_2CH_2); 2'86 (2H, t, $J = 6.7$ Hz, CH_2Ph); 3'81 (2H, t, $J = 6.2$ Hz, NCH_2); 3'93 (3H, s, OCH_3); 4'05 (3H, s, OCH_3); 4'10 (2H, c, $J = 7.1$ Hz, OCH_2); 6'37 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$); 6'72-7'12 (4H, m, Ph); 7'31 (1H, d, $J = 16$ Hz, $\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$). RMN de ^{13}C : 14'2 (CH_3); 23'6 (NCH_2CH_2); 26'9 (CH_2Ph); 48'8 (NCH_2); 54'4, 54'9 (OCH_3); 59'9 (OCH_2); 118'4 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$); 120'1, 122'3, 126'0, 128'3, 129'1, 141'6 (Ph); 136'0 ($\text{CH}=\text{CHCO}_2\text{Et}$); 97'8, 163'9, 165'7, 170'9 (Pi); 167'7 ($\text{C}=\text{O}$).





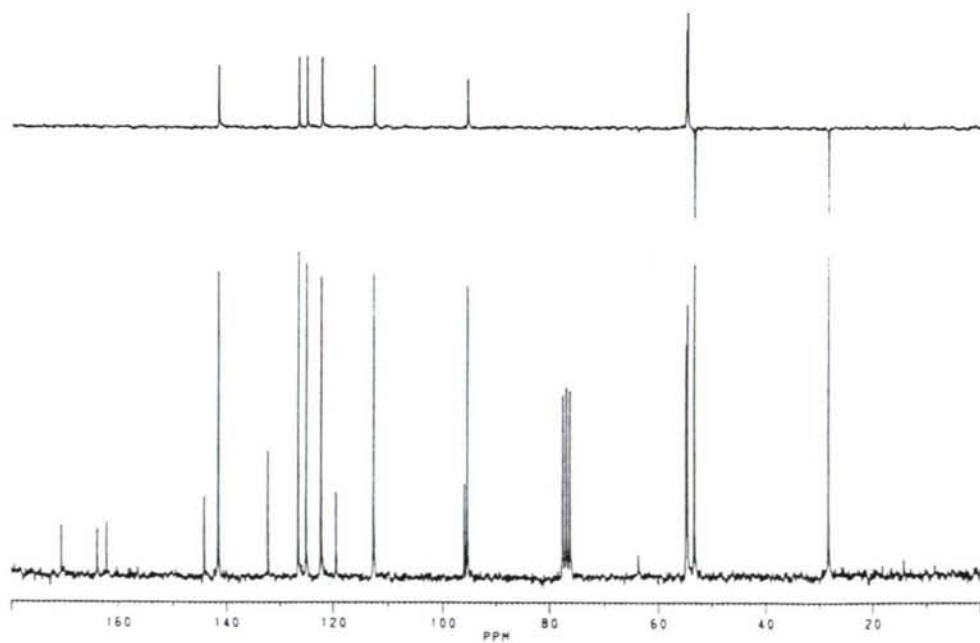
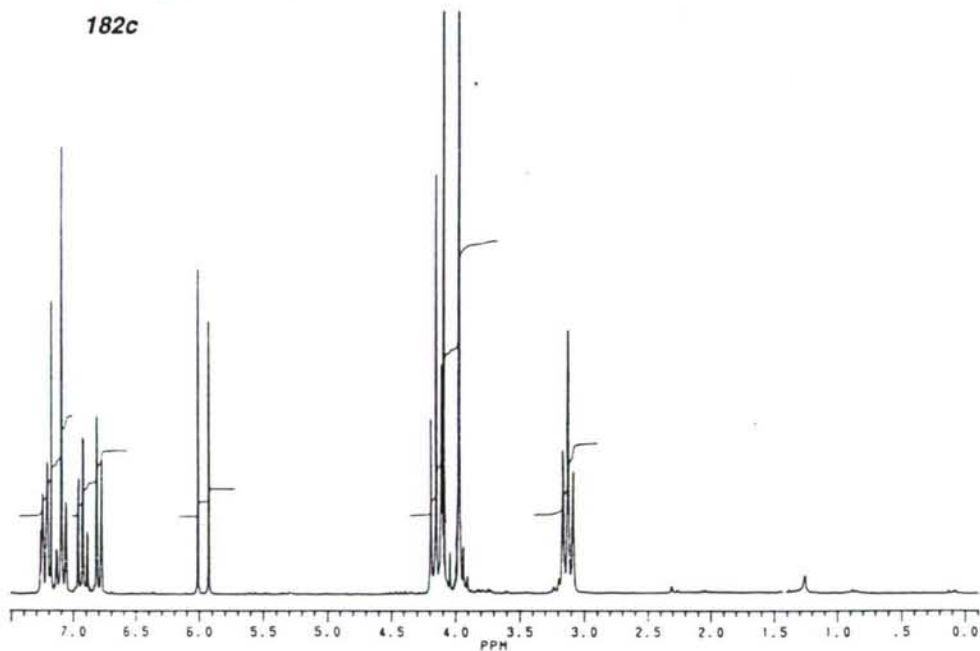
5-(2-diethoxifosforilvinil)-*N*-4-(1,2,3,4-tetrahidroquino-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (**182b**). RMN de ^1H : 1'21 (6H, t, $J = 7'1$ Hz, CH_3); 2'05 (2H, c, $J = 6'7$, 6'4 Hz, NCH_2CH_2); 2'88 (2H, t, $J = 6'7$ Hz, CH_2Ph); 3'65-3'93 (6H, m, OCH_2 , NCH_2); 3'95 (3H, s, OCH_3); 4'04 (3H, s, OCH_3); 6'22 (1H, dd, $J = 17'7$, 21'2 Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$); 6'65-6'71 (1H, m, Ph); 6'81-7'13 (3H, m, Ph); 7'02 (1H, dd, $J = 17'7$, 25'0 Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$). RMN de ^{13}C : 16'2, 16'3 (CH_3); 23'5 (NCH_2CH_2); 26'8 (CH_2Ph); 48'1 (NCH_2); 54'4, 54'7 (OCH_3); 61'3, 61'5 (OCH_2); 113'6 (d, $J = 188'0$ Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$); 139'3 (d, $J = 8'2$ Hz, $\text{CH}=\text{CHP}$); 119'0, 122'0, 126'1, 128'0, 129'2, 141'9 (Ph); 98'5 (d, $J = 24'0$ Hz), 163'9, 165'0, 170'7 (Pi).

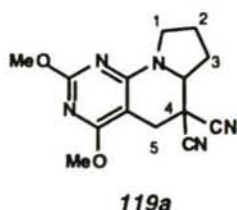




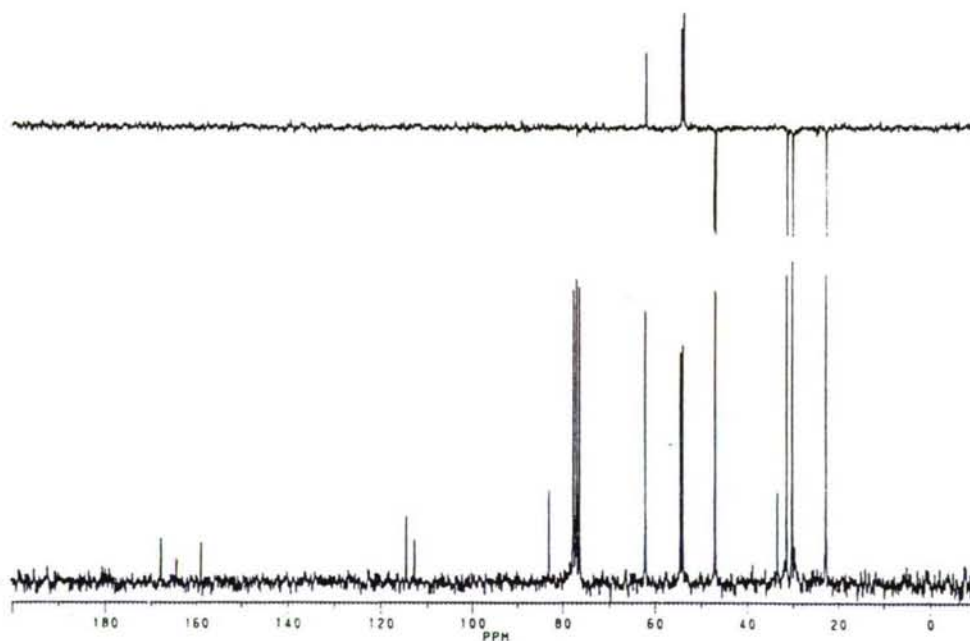
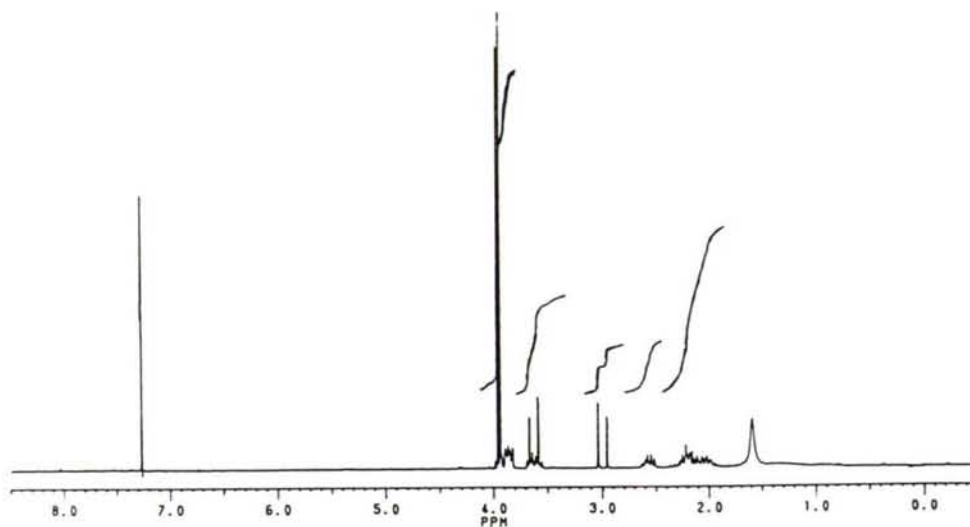
182c

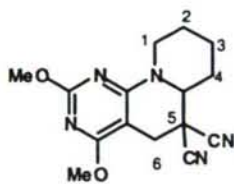
5-(2-cianovinil)-*N*-4-(2,3-dihidroindolo-1-il)-2,6-dimetoxipirimidina (182c). RMN de ^1H : 3'13 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, NCH_2CH_2); 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'10 (3H, s, OCH_3); 4'15 (2H, t, $J = 8.0$ Hz, NCH_2); 5'97 (1H, d, $J = 16.6$ Hz, $\text{CH}(\text{CN})$); 6'78-6'82 (1H, m, Ph); 6'89-6'97 (1H, m, Ph); 7'06-7'27 (2H, m, Ph); 7'15 (1H, s, $\text{CH}=\text{CH}(\text{CN})$). RMN de ^{13}C : 28'3 (NCH_2CH_2); 53'4 (NCH_2); 54'6, 54'9 (OCH_3); 95'4 (C-CN); 119'5 (CN); 112'7, 122'3, 125'1, 126'6, 132'3, 144'3 (Ph); 141'6 ($\text{CH}=\text{CHCN}$); 96'0, 162'3, 164'1, 170'7 (Pi).





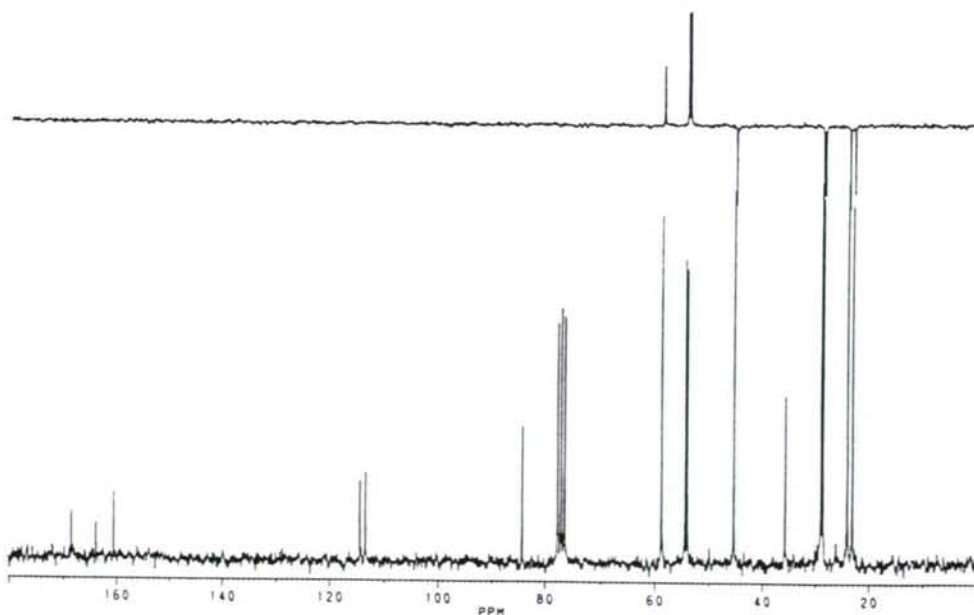
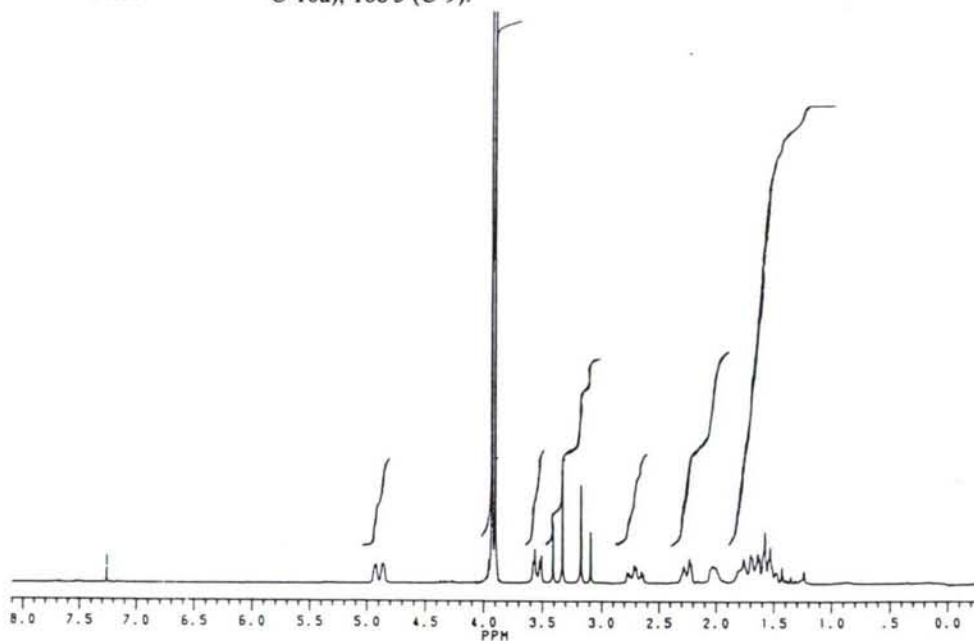
6,8-dimetoxi-1,2,3,3a-tetrahidropirrollo[1,2-*e*]pirido[2,3-*d*]pirimidin-4,4(5*H*)-dicarbonitrilo (**119a**). RMN de ^1H : 1'99-2'29 (4H, m, H-2,3); 2'52-2'60 (1H, m, Hax-1); 3'00, 3'63 (2H, sist. AB, $J = 16'0$ Hz, H-5); 3'56-3'66 (1H, m, H-3a); 3'69-3'93 (1H, m, Hec-1); 3'94 (3H, s, OCH_3); 3'96 (3H, s, OCH_3). RMN de ^{13}C : 22'7 (C-2); 30'1 (C-3); 31'4 (C-5); 33'4 (C-4); 46'9 (C-1); 53'9, 54'4 (OCH_3); 62'1 (C-3a); 82'9 (C-5a); 112'5, 114'3 (CN); 158'7, 164'9 (C-6, C-9a); 167'7 (C-8).

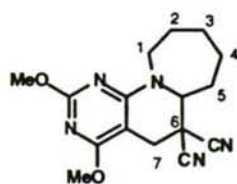




119b

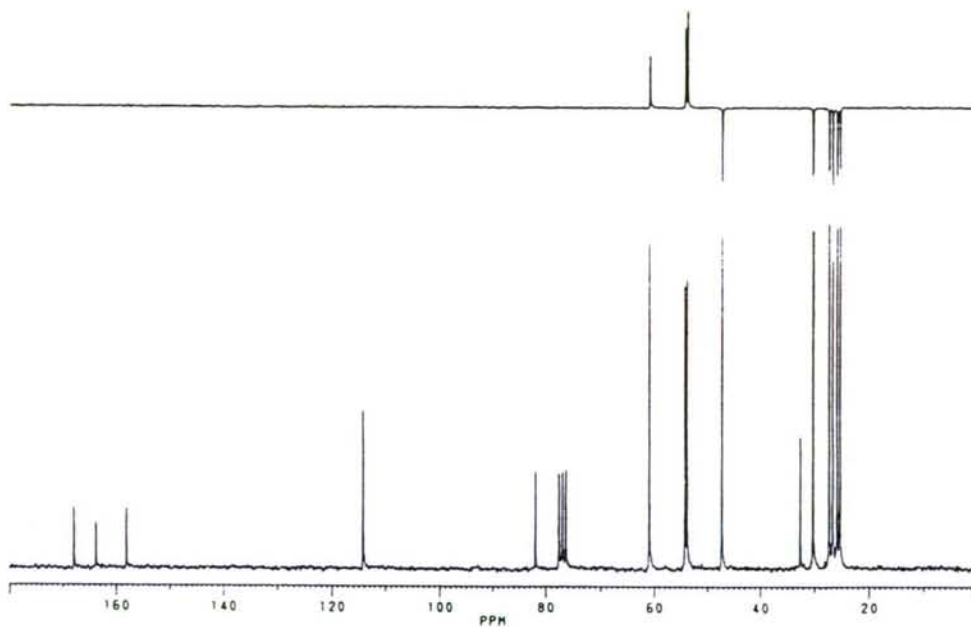
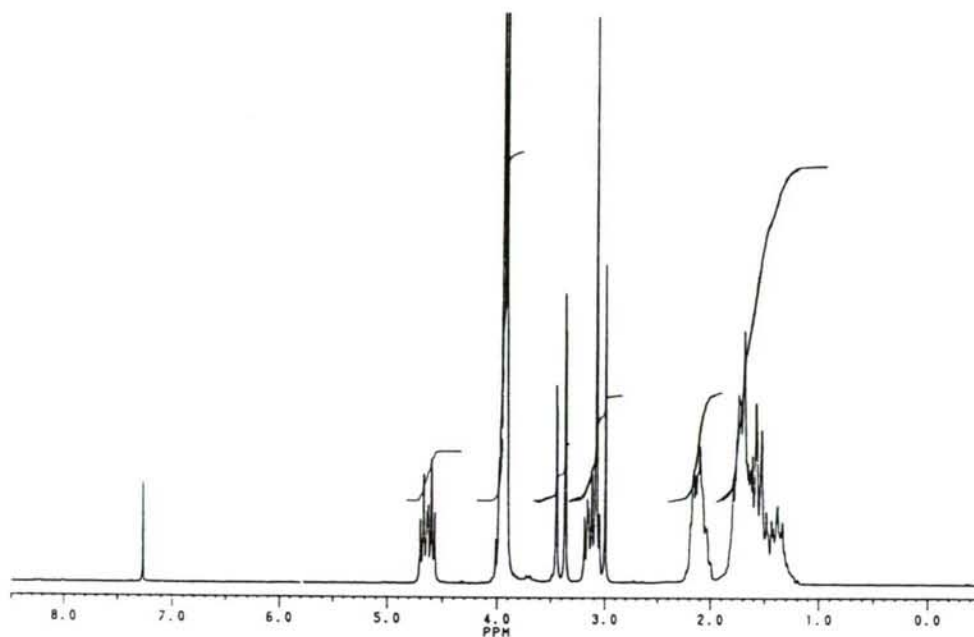
7,9-dimetoxi-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1H-pirido[1,2-e]pirido[2,3-d]pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**119b**). RMN de ^1H : 1'42-1'90 (4H, m, Hax-2,3,4; Hec-3 ó 4); 1'90-2'04 (1H, m, Hec-3 ó 4); 2'22-2'29 (1H, m, Hec-2); 2'64-2'78 (1H, m, Hax-1); 3'14, 3'37 (2H, sist. AB, $J = 16.1$ Hz, H-6); 3'55 (1H, dd, $J = 2.9, 11.1$ Hz, H-4a); 3'90 (3H, s, OCH_3); 3'93 (3H, s, OCH_3); 4'86-4'95 (1H, m, Hec-1). RMN de ^{13}C : 23'1, 24'1 (C-2, C-3); 28'6 (C-4); 29'0 (C-6); 35'7 (C-5); 45'4 (C-1); 54'1, 54'5 (OCH_3); 58'8 (C-4a); 84'2 (C-6a); 113'4, 114'4 (CN); 160'5, 163'9 (C-7, C-10a); 168'5 (C-9).

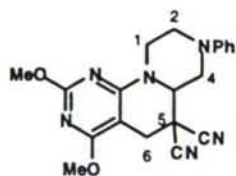




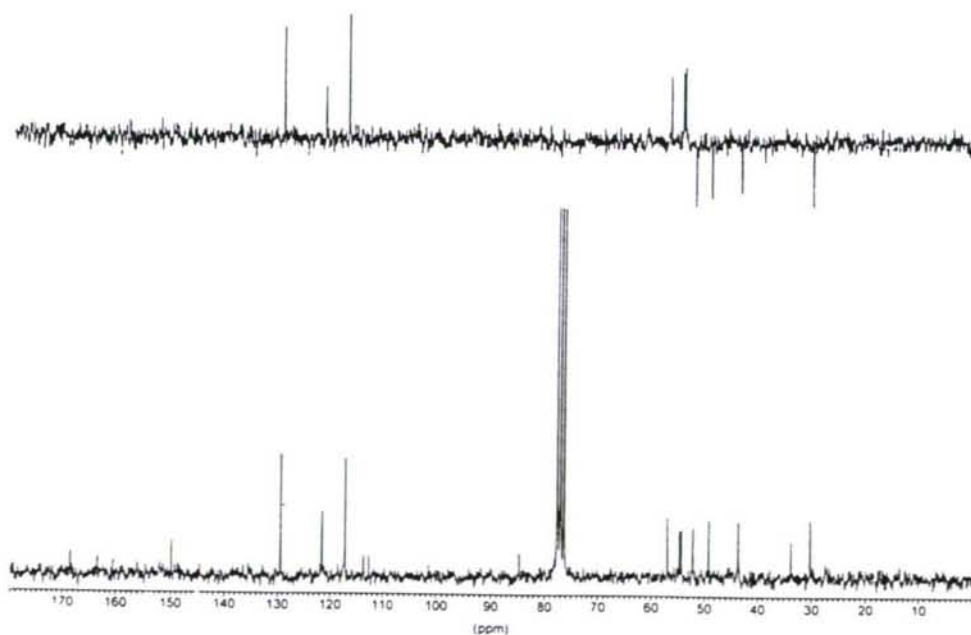
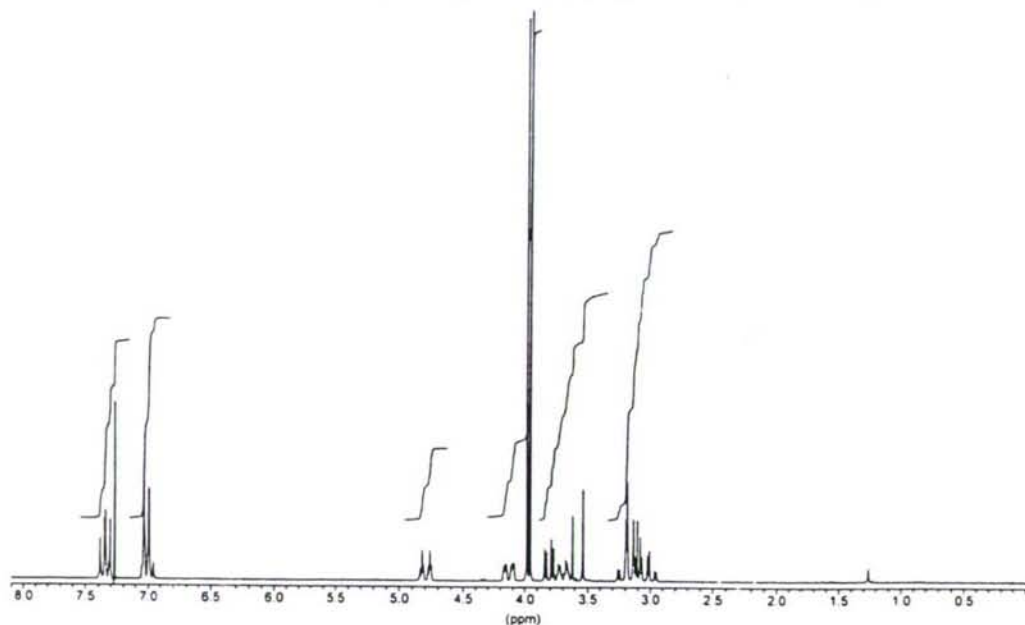
119c

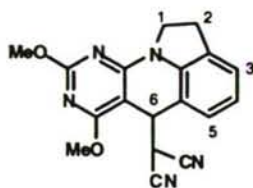
8,10-dimetoxi-1,2,3,4,5,5a-hexahidroazepino[1,2-e]pirido[2,3-d]pirimidin-6,6(7*H*)-dicarbonitrilo (119c). RMN de ^1H : 1'19-2'23 (8H, m, H-2,3,4,5); 3'04-3'19 (1H, m, Hax-1); 3'03, 3'40 (2H, sist. AB, $J = 16.5$ Hz, H-7); 3'91 (3H, s, OCH_3); 3'94 (3H, s, OCH_3); 3'91-4'01 (1H, m, H-5a); 4'57-4'70 (1H, m, Hec-1). RMN de ^{13}C : 25'3, 25'9 (C-3, C-4); 26'7 (C-2); 27'4 (C-5); 30'3 (C-7); 32'6 (C-6); 47'3 (C-1); 53'8, 54'2 (OCH_3); 61'0 (C-5a); 82'0 (C-7a); 114'1, 114'2 (CN); 158'2, 163'8 (C-8, C-11a); 168'0 (C-10).



**119d**

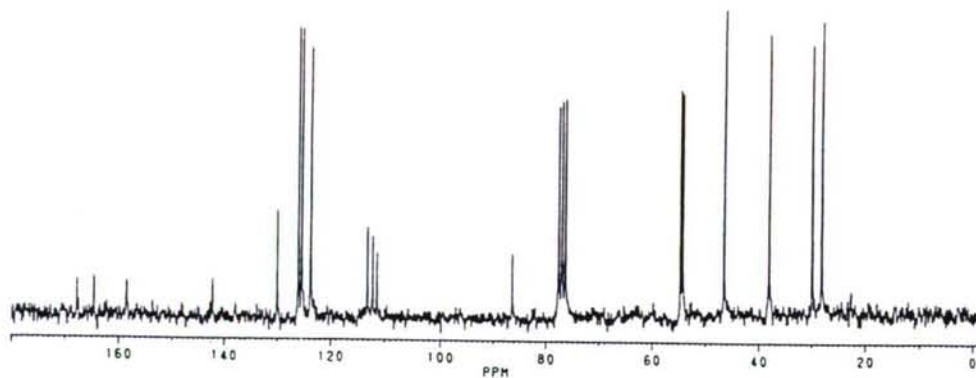
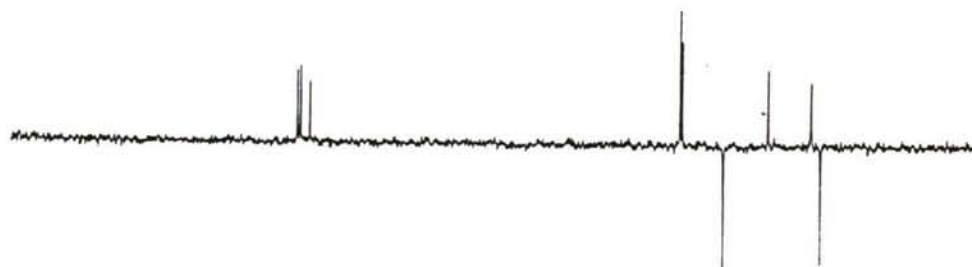
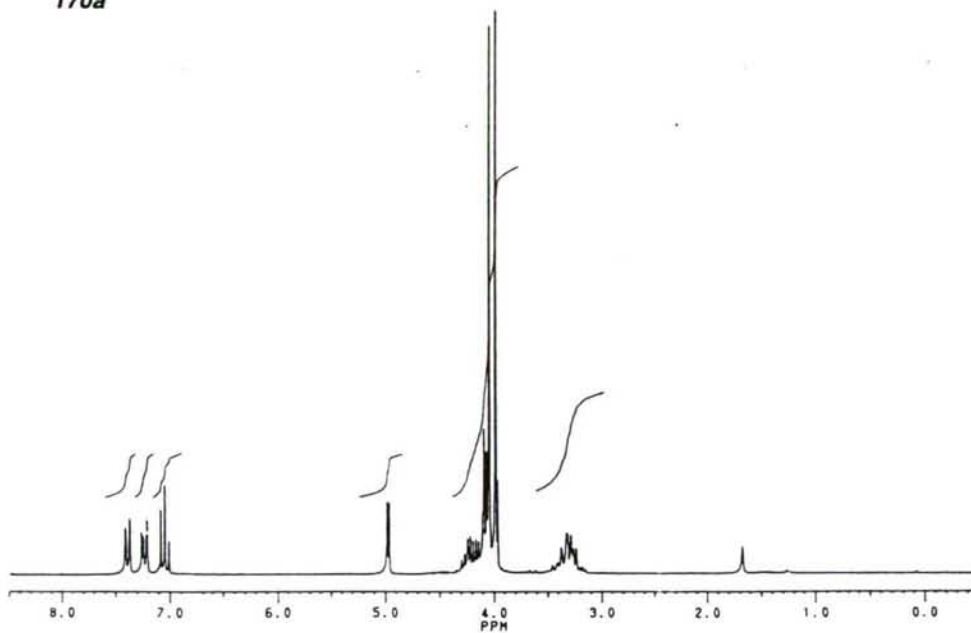
7,9-dimetoxi-*N*-3-fenil-2,3,4,4a,5,6-hexahidro-1*H*-pirazino[2,3-*d*] pirimidin-5,5-dicarbonitrilo (**119d**). RMN de ^1H : 2'94-3'26 (3H, m, Hax-1,2,4); 3'15, 3'58 (2H, sist. AB, $J = 16$ '1 Hz, H-6); 3'65-3'73 (1H, m, Hec-2 ó 4); 3'77-3'84 (1H, dd, $J = 10$ '8, 3'4 Hz, H-4a); 3'96 (3H, s, OCH_3); 3'97 (3H, s, OCH_3); 4'09-4'18 (1H, m, Hec-2 ó 4); 4'75-4'84 (1H, m, Hec-1); 6'99-7'04 (3H, m, Ph); 7'30-7'39 (2H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 30'2 (C-6); 33'7 (C-5); 43'6, 49'1 (C-2, C-4); 52'1 (C-1); 54'3, 54'6 (OCH_3); 56'9 (C-4a); 84'6 (C-6a); 112'7, 113'7 (CN); 117'3, 121'6, 129'5, 149'9 (Ph); 160'5, 164'0 (C-7, C-10a); 168'6 (C-9).

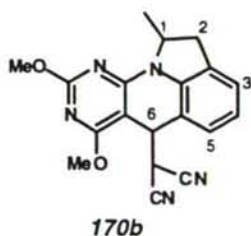




170a

6-(1,1-dicianometil)-7,9-dimetoxi-2,6-dihidro-1*H*-indolo[1,8-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (170a). RMN de ^1H : 3'16-3'50 (2H, m, H-2); 3'92-4'56 (2H, m, H-1); 3'99 (3H, s, OCH_3); 4'04 (3H, s, OCH_3); 4'08 (1H, d, $J = 4'1$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4'98 (1H, d, $J = 4'1$ Hz H-6); 7'01-7'09 (1H, m, Ph); 7'22-7'33 (1H, m, Ph); 7'38-7'46 (1H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 28'2 (C-2); 30'0 ($\text{CH}(\text{CN})_2$); 38'1 (C-6); 46'6 (C-1); 54'3, 54'7 (OCH_3); 86'4 (C-6a); 111'5, 112'3 (CN); 113'2 (C-5a); 123'8, 125'5, 126'2, 130'1, 142'2 (Ph); 158'6, 164'8 (C-7, C-10a); 167'8 (C-9).

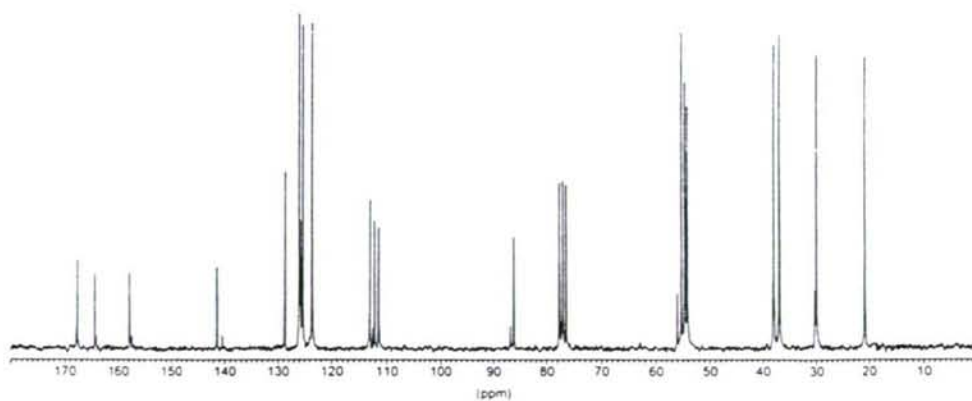
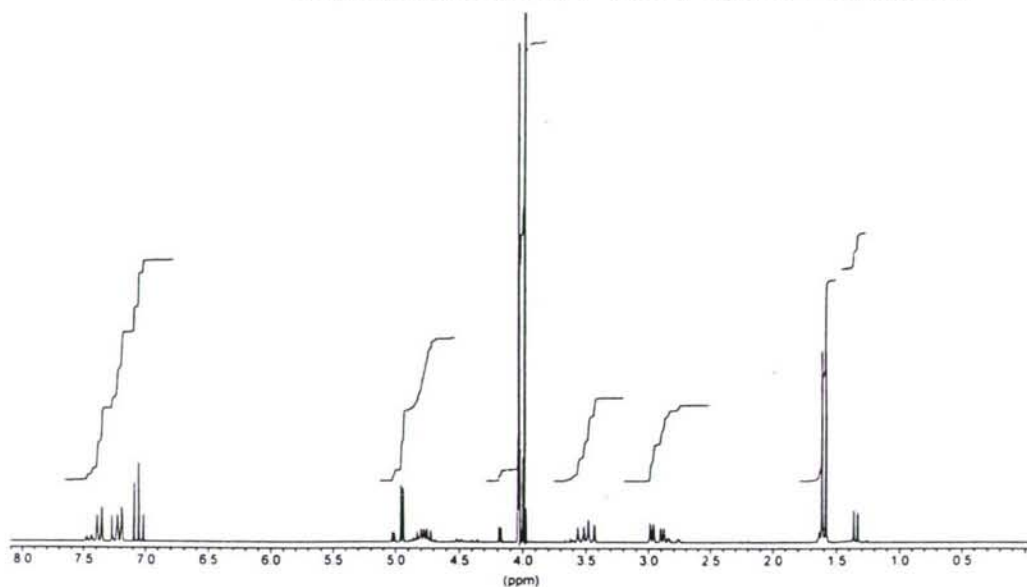


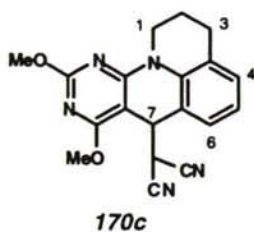


6-(1,1-dicianometil)-1-metil-7,9-dimetoxi-2,6-dihidro-1H-indolo [1,8,7-e,f] pirido[2,3-d]pirimidina (**170b**).

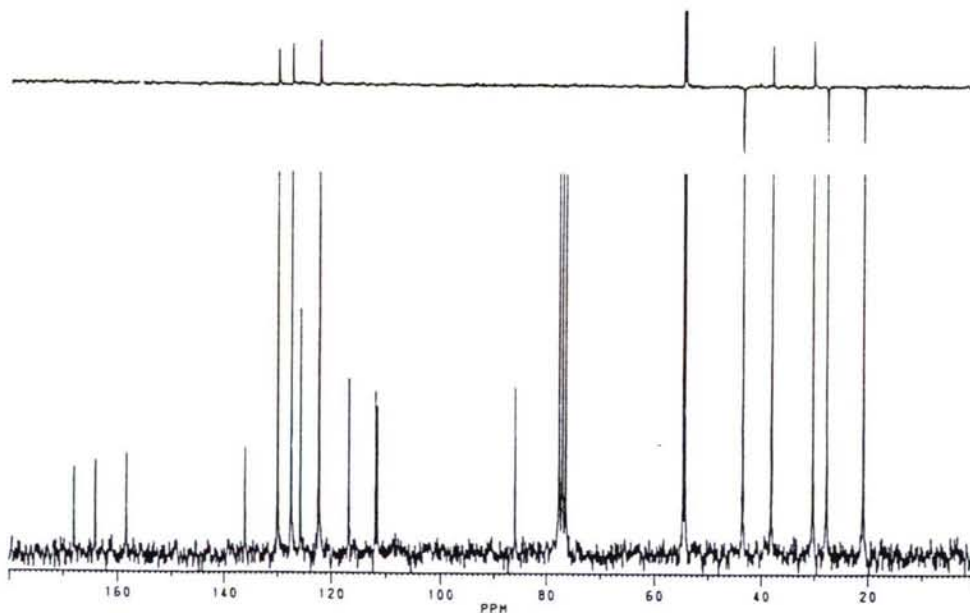
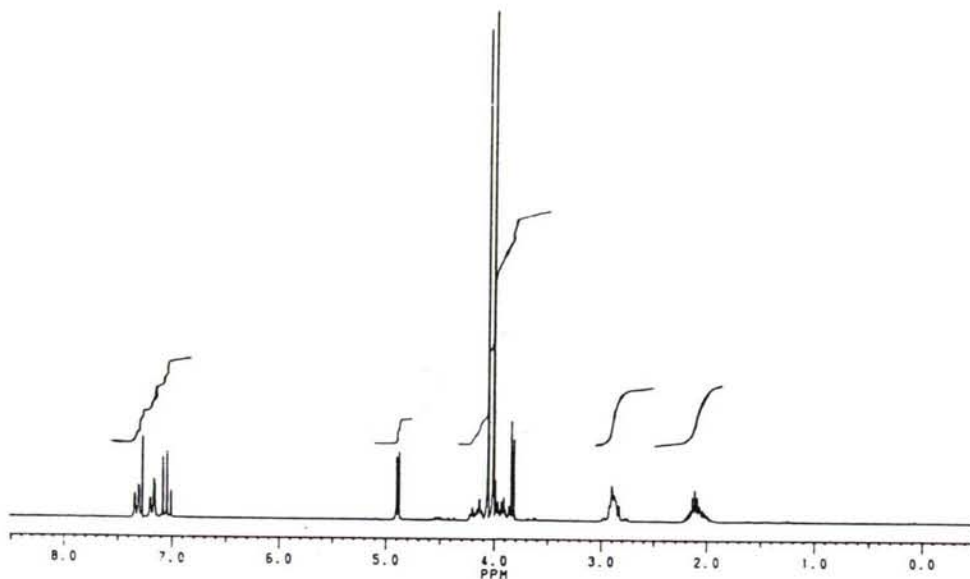
Minoritario. RMN de ^1H : 1'50 (3H, d, $J = 6'3$ Hz, CH_3); 2'77-2'84 (1H, m, Hax-2); 3'43-3'56 (1H, m, Hec-2); 3'92-4'08 (6H, m, OCH_3); 4'18 (1H, d, $J = 3'4$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4'69-4'89 (1H, m, H-1); 5'02 (1H, d, $J = 3'4$ Hz, H-6); 7'02-7'48 (3H, m, Ph).

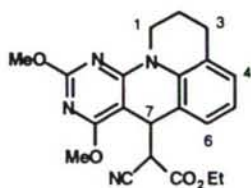
Mayoritario. RMN de ^1H : 1'60 (3H, d, $J = 6'3$ Hz, CH_3); 2'93 (1H, dd, $J = 5'4, 16'6$ Hz, Hax-2); 3'43-3'56 (1H, m, Hec-2); 3'99 (3H, s, OCH_3); 4'03 (3H, s, OCH_3); 3'92-4'08 (1H, m, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 4'69-4'89 (1H, m, H-1); 4'95 (1H, d, $J = 3'9$ Hz, H-6); 7'02-7'48 (3H, m, Ph).





7-(1,1-dicianometil)-8,10-dimetoxi-1,2,3,7-tetrahidroquino[1,9,8-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**170c**). RMN de ^1H : 2'00-2'16 (2H, m, H-3); 2'83-2'92 (2H, m, H-2); 3'83 (1H, d, $J = 4'7$ Hz, HC(CN) $_2$); 3'86-3'99 (1H, m, Hax-1); 4'00 (3H, s, OCH $_3$); 4'05 (3H, s, OCH $_3$); 4'13-4'19 (1H, m, Hec-1); 4'88 (1H, d, $J = 4'7$ Hz H-7); 7'00-7'08 (1H, m, Ph); 7'16-7'19 (1H, m, Ph); 7'30-7'34 (1H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 20'8 (C-2); 27'7 (C-3); 30'3 (CH(CN) $_2$); 38'0 (C-7); 43'5 (C-1); 54'3, 54'7 (OCH $_3$); 86'0 (C-7a); 111'6, 112'0 (CN); 116'9 (C-6a); 122'4, 125'8, 127'5, 130'1, 136'2 (Ph); 158'5, 164'2 (C-8, C-11a); 168'1 (C-10).



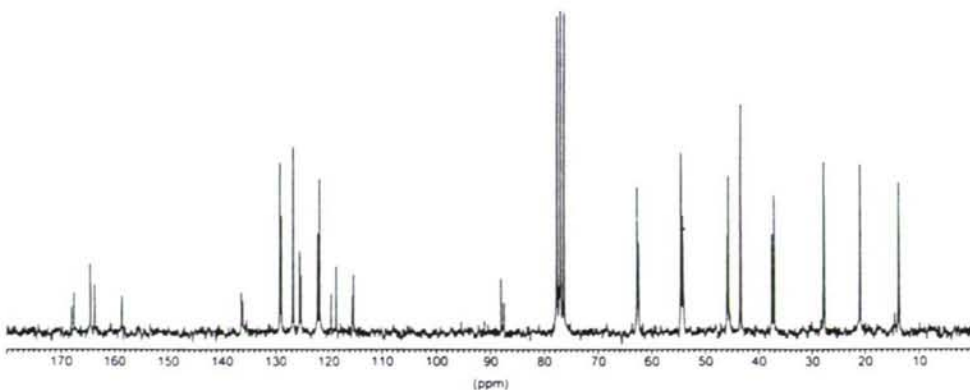
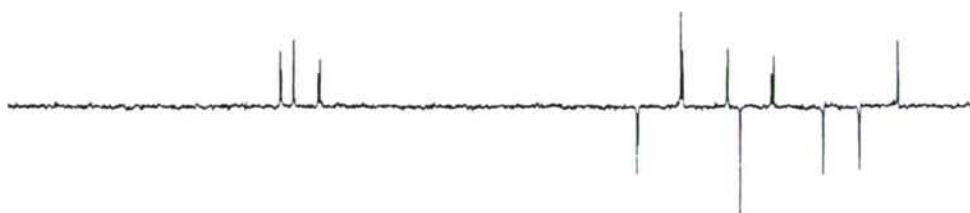
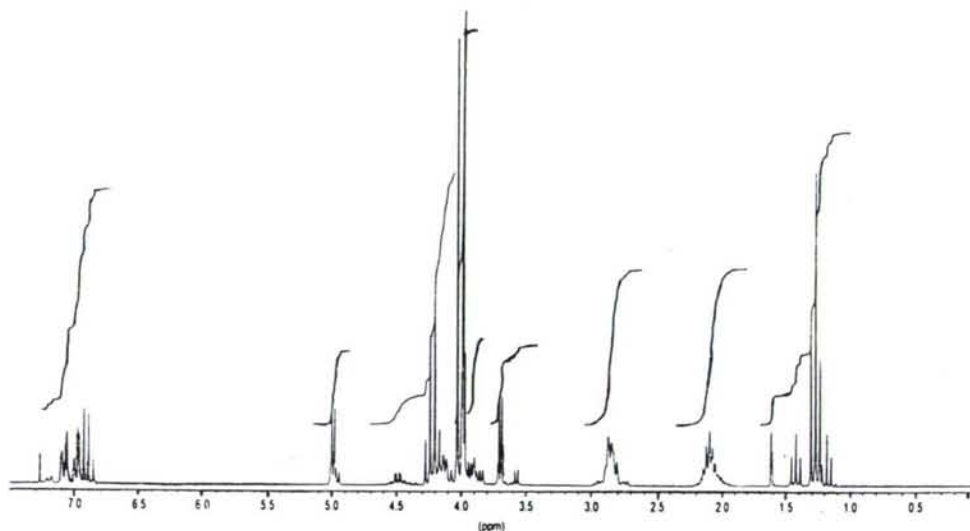


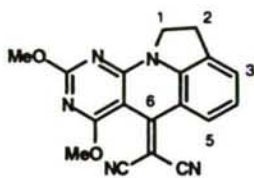
184

7-(1-ciano-1-etoxycarbonil)-8,10-dimetoxi-1,2,3,7-tetrahidroquino [1,9,8-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**184**).

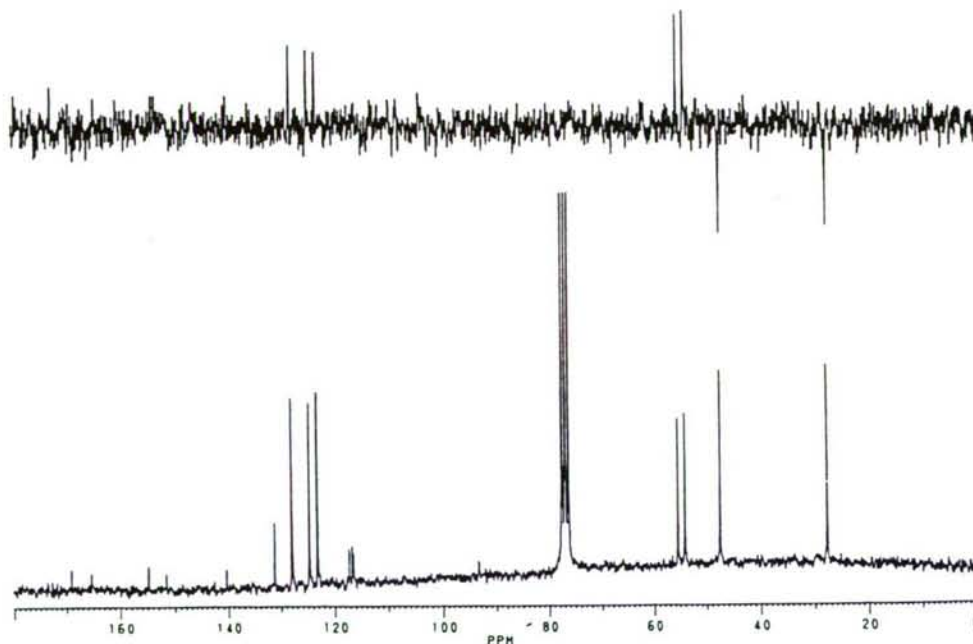
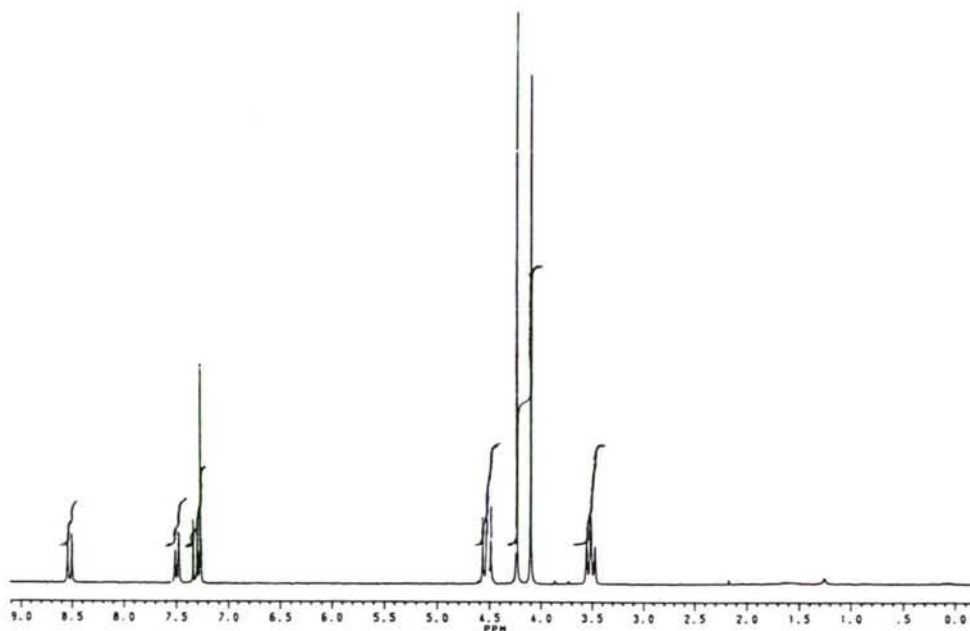
Minoritario. RMN de ^1H : 1'14-1'21 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3); 1'93-2'18 (2H, m, H-3); 2'72-2'94 (2H, m, H-2); 3'57 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 3'72-3'95 (1H, m, Hax-1); 3'97 (3H, s, OCH_3); 3'99 (3H, s, OCH_3); 4'06-4'27 (3H, m, Hec-1, OCH_2); 4'95 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-7); 6'85-7'21 (3H, m, Ph).

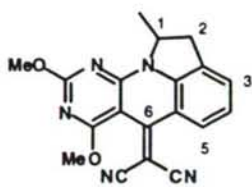
Mayoritario. RMN de ^1H : 1'23-1'30 (3H, t, $J = 7.3$ Hz, CH_3); 1'93-2'18 (2H, m, H-3); 2'72-2'94 (2H, m, H-2); 3'70 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, $\text{HC}(\text{CN})_2$); 3'98 (3H, s, OCH_3); 4'03 (3H, s, OCH_3); 3'72-3'95 (1H, m, Hax-1); 4'06-4'27 (3H, m, Hec-1, OCH_2); 4'98 (1H, d, $J = 4.4$ Hz, H-7); 6'85-7'21 (3H, m, Ph).



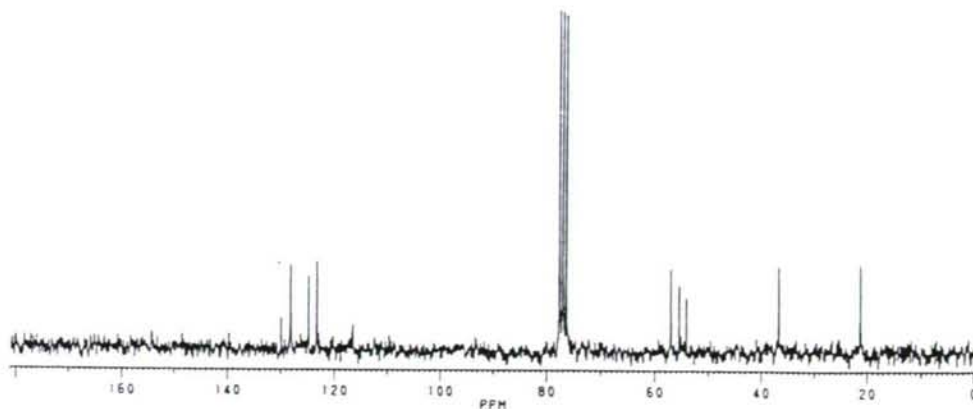
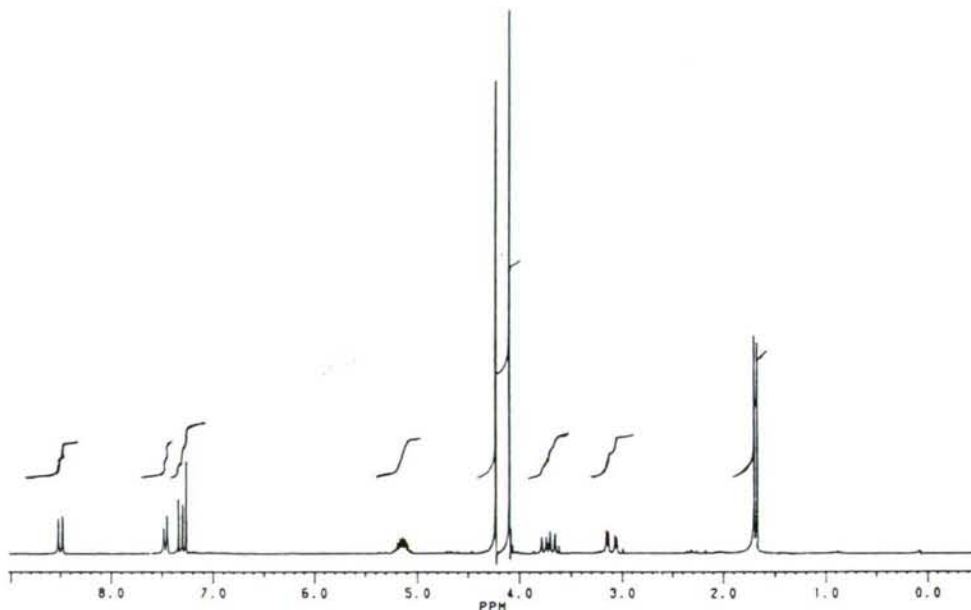
**185a**

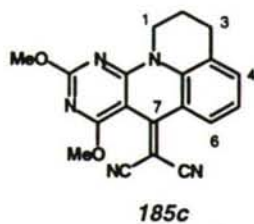
6-(2,2-dicianovinil)-7,9-dimetoxi-1,2-dihidroindolo[1,8,7-*e*]pirido [2,3-*d*]pirimidina (**185a**). RMN de ^1H : 3'47-3'55 (2H, m, H-2); 4'10 (3H, s, OCH_3); 4'24 (3H, s, OCH_3); 4'48-4'57 (2H, m, H-1); 7'25-7'33 (1H, m, Ph); 7'46-7'50 (1H, m, Ph); 8'49-8'53 (1H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 27'8 (C-2); 47'5 (C-1); 54'2, 55'5 (OCH_3); 93'4 (C-6a); 116'5, 116'8, 117'3 (CN, C-5a); 123'3, 124'8, 128'1, 131'3, 140'4 (Ph); 151'5 (C-6); 154'8, 165'3 (C-7, C-10a); 169'1 (C-9).



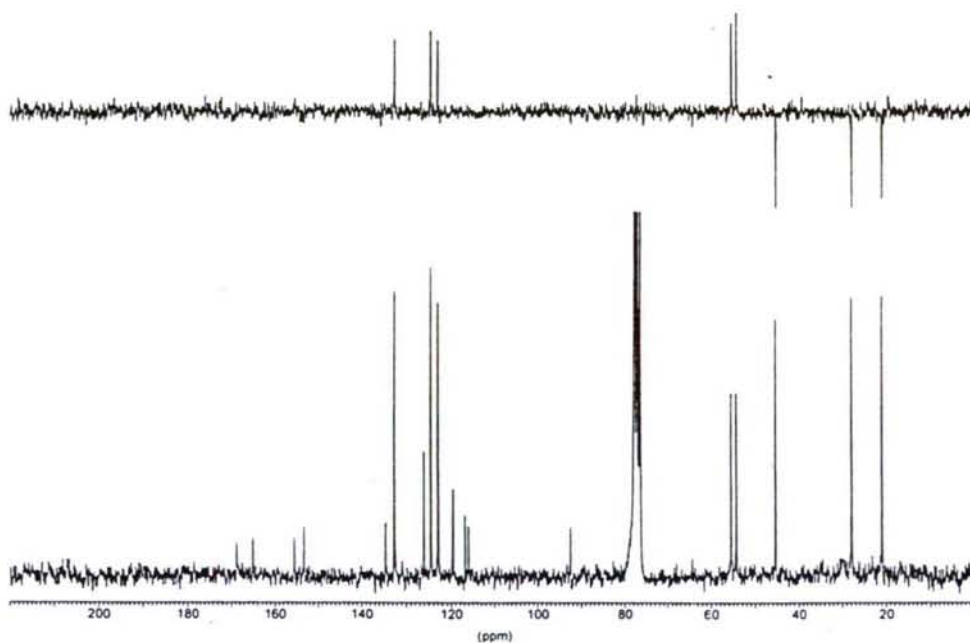
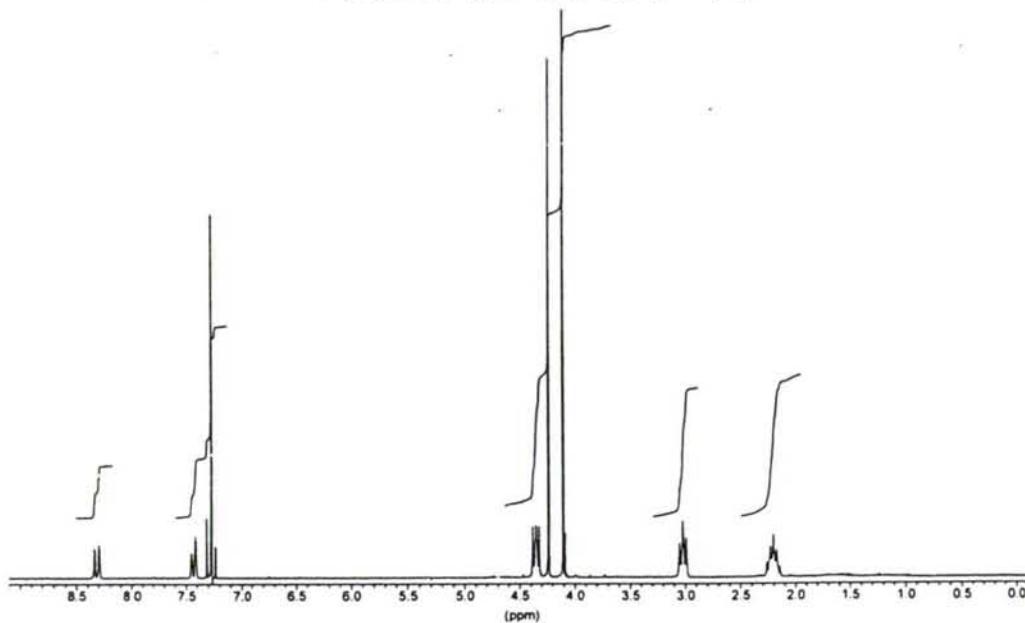
**185b**

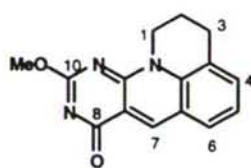
6-(2,2-dicianovinil)-1-metil-7,9-dimetoxi-1,2-dihidroindolo[1,8,7-*e*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**185b**). RMN de ^1H : 1'69 (3H, d, $J = 6'4$ Hz, CH_3); 3'05-3'16 (1H, dd, $J = 4'1$, 16'9 Hz, Hax-2); 3'66-3'79 (1H, dd, $J = 9'4$, 16'9 Hz, Hec-2); 4'10 (3H, s, OCH_3); 4'24 (3H, s, OCH_3); 5'09-5'21 (1H, m, H-1); 7'30-7'34 (1H, m, Ph); 7'45-7'49 (1H, m, Ph); 8'48-8'53 (1H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 21'2 (C-1); 36'7 (C-2); 54'1, 55'4 (OCH_3); 57'0 (CH_3); 93'0 (C-6a); 116'5, 116'6 (CN, C-5a); 123'3, 124'9, 128'1, 130'1, 140'0 (Ph); 153'0 (C-6); 155'0, 165'0 (C-7, C-10a); 169'0 (C-9).





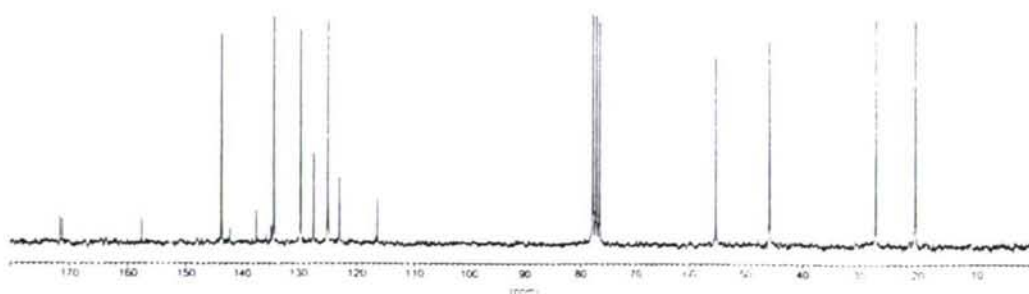
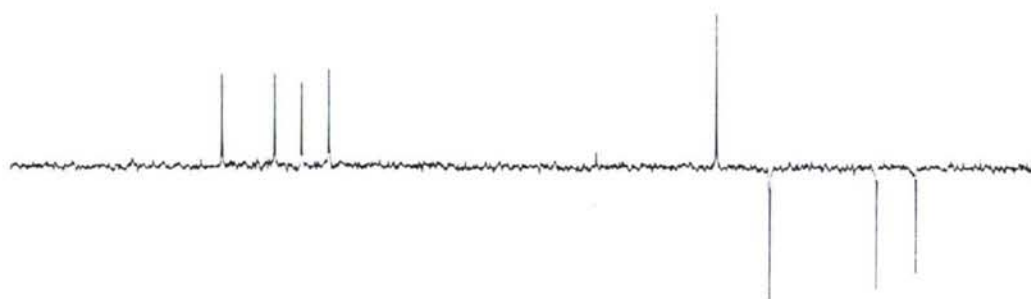
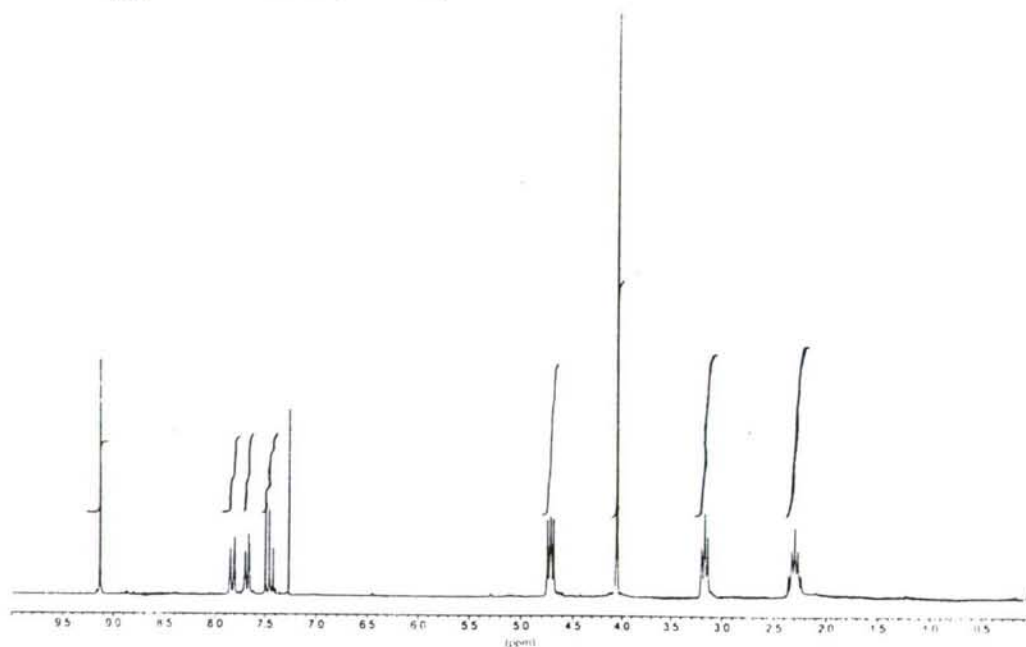
7-(2,2-dicianovinil)-8,10-dimetoxi-2,3-dihidro-1*H*-quino[1,8,7-*e,f*]pirido[2,3-*d*]pirimidina (**185c**). RMN de ^1H : 2'15-2'27 (2H, m, H-3); 3'02 (2H, t, $J = 5'9$ Hz, H-2); 4'10 (3H, s, OCH_3); 4'24 (3H, s, OCH_3); 4'35 (2H, t, $J = 5'9$ Hz, H-1); 7'24-7'31 (1H, m, Ph); 7'41-7'46 (1H, m, Ph); 8'29-8'34 (1H, m, Ph). RMN de ^{13}C : 20'8 (C-2); 27'7 (C-3); 45'2 (C-1); 54'2, 55'4 (OCH_3); 92'4 (C-7a); 116'0, 116'8 (CN); 119'6 (C-6a); 122'9, 124'5, 126'1, 132'6, 134'5 (Ph); 153'2 (C-7); 155'5, 165'1 (C-8, C-11a); 168'7 (C-10). MS: 346 ($\text{M}^+ + 1$, 18); 345 (M^+ , 79); 275 (35); 218 (30); 217 (54); 164 (34); 72 (60); 70 (68).

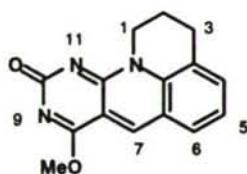




180

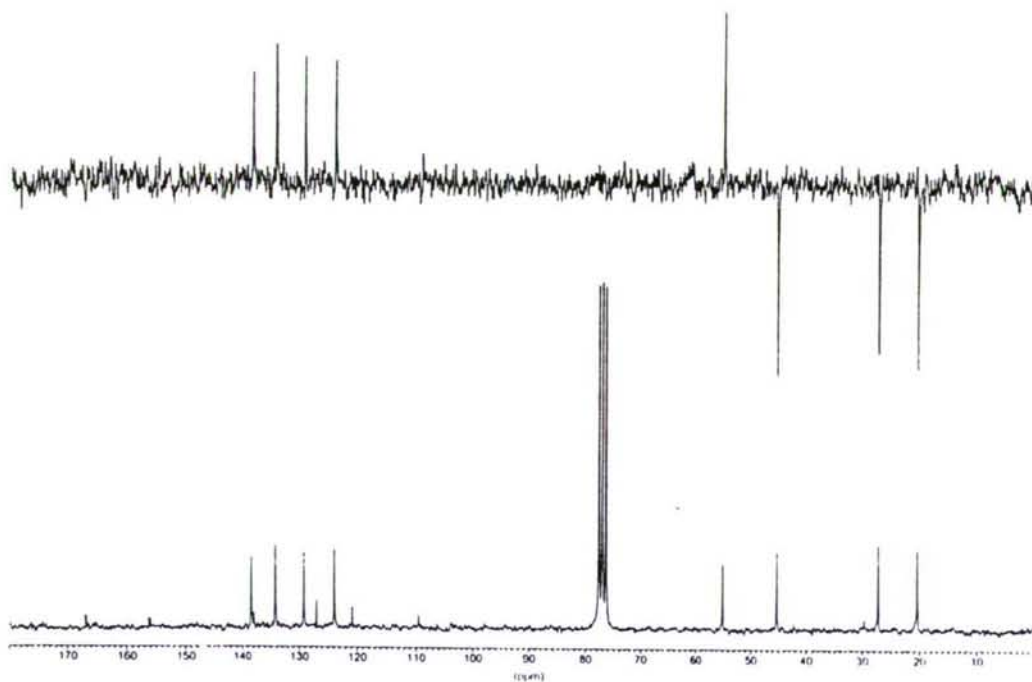
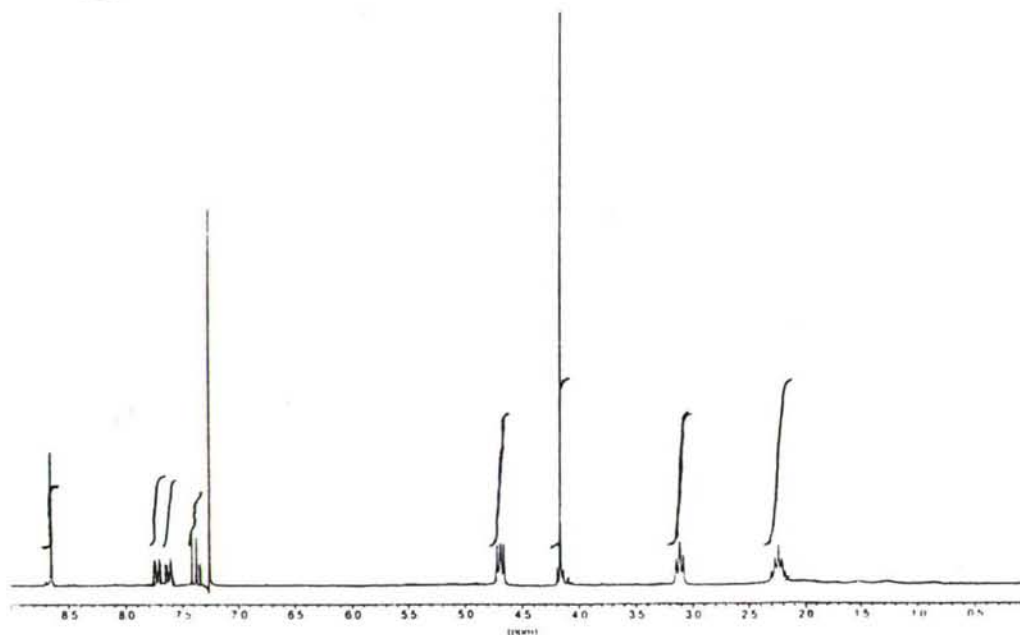
10-metoxi-8-oxo-2,3-dihidro-1*H*-quino[1,9,8-*a,b*]1,6,8-triazanaftaleno (180). RMN de ^1H : 2'24-2'36 (2H, m, H-2); 3'17 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, H-3); 4'05 (3H, s, OCH_3); 4'72 (2H, t, $J = 5'9$ Hz, H-1); 7'42-7'50 (1H, m, Ph); 7'66-7'70 (1H, dd, $J = 1'5$, 7'3 Hz, Ph); 7'80-7'84 (1H, dd, $J = 1'5$, 7'8 Hz, Ph); 9'13 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 20'4 (C-2); 27'1 (C-3); 45'8 (C-1); 55'3 (OCH_3); 116'2 (C-6a); 122'8, 124'8, 127'2, 129'5, 134'2 (Ph); 137'4 (C-7a); 143'7 (C-7); 157'6 (C-11a); 171'1, 171'5 (C-8, C-10).





181

8-metoxi-10-oxo-2,3-dihidro-1H-quinol[1,9-a,b]1,6,8-triazanafaleno (181). RMN de ^1H : 2'19-2'39 (2H, m, H-2); 3'12 (2H, t, $J = 6'3$ Hz, H-3); 4'17 (3H, s, OCH_3); 4'70 (2H, t, $J = 5'9$ Hz, H-1); 7'34-7'42 (1H, m, Ph); 7'61-7'76 (1H, m, Ph); 7'71-7'86 (1H, dd, $J = 1'5$, 7'8 Hz, Ph); 8'65 (1H, s, $\text{CH}=\text{C}$). RMN de ^{13}C : 20'4 (C-2); 27'3 (C-3); 45'3 (C-1); 54'9 (OCH_3); 109'5 (C-6a); 120'8, 123'9, 127'0, 129'2, 134'3 (Ph); 138'0 (C-7a); 138'5 (C-7); 156'0 (C-11a); 166'8, 166'9 (C-8, C-10).



APÉNDICE

Tabla 1. Coordenadas atómicas ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico equivalentes ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 4a,5-*cis*-137.

	x	y	z	U (eq)
N(1)	9978(9)	4564(4)	499(1)	52(1)
N(2)	12899(8)	5770(4)	1057(1)	48(1)
N(3)	10116(10)	5420(6)	2513(2)	75(1)
C(1)	8585(11)	3376(6)	391(2)	61(2)
C(2)	8614(11)	2079(6)	683(2)	59(1)
C(3)	10280(10)	2016(5)	1128(2)	53(1)
C(4)	11818(9)	3192(4)	1250(2)	39(1)
C(5)	13757(9)	3129(5)	1711(2)	48(1)
C(6)	14144(8)	4684(5)	1953(2)	44(1)
C(7)	14832(9)	5772(5)	1493(2)	46(1)
C(8)	15169(12)	7328(5)	1711(2)	68(2)
C(9)	15759(13)	8454(6)	1260(2)	79(2)
C(10)	13715(12)	8376(5)	817(2)	66(2)
C(11)	13409(13)	6841(5)	608(2)	67(2)
C(13)	11592(9)	4498(4)	935(2)	40(1)
C(14)	11894(10)	5136(5)	2265(2)	51(1)

Tabla 2. Longitudes de enlace (\AA) para 4a,5-*cis*-137.

Enlace	Longitud	Enlace	Longitud
N(1)-C(1)	1'326(6)	N(1)-C13)	1'356(6)
N(2)-C(13)	1'369(5)	N(2)-C(7)	1'467(6)
N(2)-C(11)	1'477(5)	N(3)-C(14)	1'140(6)
C(1)-C(2)	1'366(7)	C(2)-C(3)	1'390(7)
C(3)-C(4)	1'366(6)	C(4)-C(13)	1'408(5)
C(4)-C(5)	1'512(6)	C(5)-C(6)	1'533(6)
C(6)-C(14)	1'462(7)	C(6)-C(7)	1'526(6)
C(7)-C(8)	1'508(6)	C(8)-C(9)	1'522(7)
C(9)-C(10)	1'521(7)	C(10)-C(11)	1'481(6)

Tabla 3. Ángulos de enlace ($^{\circ}$) para 4a,5-*cis*-137.

	Ángulo		Ángulo
C(1)-N(1)-C(13)	117'8(4)	C(13)-N(2)-C(7)	120'3(3)
C(13)-N(2)-C(11)	118'7(4)	C(7)-N(2)-C(11)	113'7(4)
N(1)-C(1)-C(2)	125'7(5)	C(1)-C(2)-C(3)	116'3(5)
C(4)-C(3)-C(2)	120'7(4)	C(3)-C(4)-C(13)	118'8(4)
C(3)-C(4)-C(5)	122'0(4)	C(13)-C(4)-C(5)	119'2(4)
C(4)-C(5)-C(6)	109'7(3)	C(14)-C(6)-C(7)	112'9(4)
C(14)-C(6)-C(5)	110'1(4)	C(7)-C(6)-C(5)	109'9(4)
N(2)-C(7)-C(8)	109'5(4)	N(2)-C(7)-C(6)	111'0(4)
C(8)-C(7)-C(6)	111'7(4)	C(7)-C(8)-C(9)	113'2(4)
C(10)-C(9)-C(8)	109'3(5)	C(11)-C(10)-C(9)	111'1(5)
N(2)-C(11)-C(10)	112'3(4)	N(1)-C(13)-N(2)	116'5(3)
N(1)-C(13)-C(4)	120'7(4)	N(2)-C(13)-C(4)	122'8(4)
N(3)-C(14)-C(6)	176'8(6)		

Tabla 4. Parámetros de desplazamiento anisotrópico ($\text{\AA}^2 \times 10^3$) para 4a,5-*cis*-137.

	U11	U22	U33	U23	U13	U12
N(1)	66(3)	64(2)	26(2)	3(2)	-7(2)	-4(2)
N(2)	67(3)	47(2)	29(2)	10(2)	-8(2)	-6(2)
N(3)	63(3)	111(4)	50(3)	-9(2)	6(3)	11(3)
C(1)	65(4)	84(4)	33(3)	-5(2)	-4(2)	-17(3)
C(2)	66(4)	69(3)	40(3)	-13(2)	5(3)	-18(3)
C(3)	78(4)	47(3)	33(3)	2(2)	17(3)	-5(3)
C(4)	50(3)	42(2)	26(2)	-1(2)	6(2)	3(2)
C(5)	55(3)	53(3)	35(2)	9(2)	4(2)	11(2)
C(6)	36(3)	70(3)	27(2)	7(2)	-2(2)	5(2)
C(7)	42(3)	64(3)	33(2)	5(2)	-1(2)	-2(2)
C(8)	81(4)	71(3)	51(3)	2(2)	-9(2)	-20(3)
C(9)	95(5)	67(3)	75(4)	7(3)	-14(4)	-25(3)
C(10)	84(4)	59(3)	56(3)	17(2)	-2(3)	-7(3)
C(11)	103(5)	62(3)	35(3)	19(2)	-6(3)	-13(3)
C(13)	53(3)	39(2)	27(2)	0(2)	4(2)	1(2)
C(14)	45(3)	76(3)	31(3)	0(2)	-4(2)	7(3)

Nota: El factor del desplazamiento anisotrópico tiene la siguiente ecuación:
 $-2\pi^2[(ha^*)^2U_{11} + \dots + 2hka^*b^*U_{12}]$

Tabla 5. Coordenadas de los hidrógenos ($\times 10^4$) y parámetros de desplazamiento isotrópico para 4a,5-*cis*-137.

	x	y	z	U (eq)
H(1B)	7489(11)	3430(6)	90(2)	73
H(2A)	7576(11)	1282(6)	590(2)	70
H(3A)	10350(10)	1165(5)	1345(2)	63
H(5A)	15356(9)	2756(5)	1568(2)	58
H(5B)	13175(9)	2459(5)	1998(2)	58
H(6A)	15577(8)	4639(5)	2211(2)	53
H(7A)	16446(9)	5453(5)	1330(2)	55
H(8A)	16539(12)	7332(5)	1979(2)	82
H(8B)	13628(12)	7626(5)	1901(2)	82
H(9A)	15812(13)	9444(6)	1417(2)	94
H(9B)	17405(13)	8242(6)	1099(2)	94
H(10A)	12115(12)	8719(5)	969(2)	80
H(10B)	14169(12)	9025(5)	512(2)	80
H(11A)	12018(13)	6814(5)	345(2)	80
H(11B)	14943(13)	6548(5)	415(2)	80

3684